



Prof. Dr. Nesimi Büyükbabani
İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

TÜMÖRAL DERİ HASTALIKLARI

Melanositik Lezyonlar

Melanositik Nevüsler

Malign Melanom

Benign Epitelyal Tümörler

Seboreik Keratoz

Fibroepitelyal Polip

Epitelyal Kistler

Keratoakantom

Deri Eki Tümörleri

Premalign ve Malign Epidermal Tümörler

Aktinik Keratoz

Skuamöz Hücreli Karsinom

Bazal Hücreli Karsinom

Merkel Hücreli Karsinom

Migratuar Hücrelerden Kaynaklanan Lezyon ve Tümörler

Mastositoz

Langerhans Hücreli Histiositoz

Derinin Primer Lenfoproliferatif Hastalıkları

Mikozis Fungoides

Derinin primer CD30(+) Lenfoproliferatif

Hastalıkları

Primer Kütane Anaplastik Büyük Hücreli

Lenfoma

Lenfomatoid Papüloz

Dermal Tümörler

Dermatofibrom

Dermatofibrosarkoma Protuberans

Dermal Vasküler Tümörler

TÜMÖRAL DERİ HASTALIKLARI

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Melanositik Nevüsler

Nevüs=Dermatolojide konjenital olan birçok lezyon için kullanılan terim

Melanositik nevüs=**Melanositlerin konjenital veya edinsel neoplazisi**

Nevüsler: Klinik, yapısal ve sitolojik özelliklerine göre birçok tür

Konjenital, Edinsel, Displastik, Spitz, Halo, Mavi ... nevüsler

Sıradan edinsel nevüs: bej-kahverenkli, homojen pigmentasyon, <6 mm, düzgün sınırlı, yuvarlak konturlu, yassı makül veya hafif kabarık papül şeklinde lezyonlar

Morfolojik özellikler:

Melanositler dendritik. Nevüs hücreleri ise dermo-epidermal bileşkede yuvalar (gruplar) halinde bulunan, dendritik olmayan hücreler.

Sadece bileşke bölgesinde = erken aşama = **junctional nevüs** = klinik olarak yassı (maküler) lezyonlar

Zamanla üst dermise yerleşen nevüs hücre grupları da ortaya çıkmaya başlar = **kompaund nevüs** = klinik olarak daha kabarık lezyon

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Melanositik Nevüsler

Daha ileri aşamada tüm hücre grupları sadece dermiste bulunur = **intradermal nevüs** = klinik olarak kabarık lezyon

Dermisteki hücrelerde “**matürasyon**” (hücre yaşlanması?) görülür:

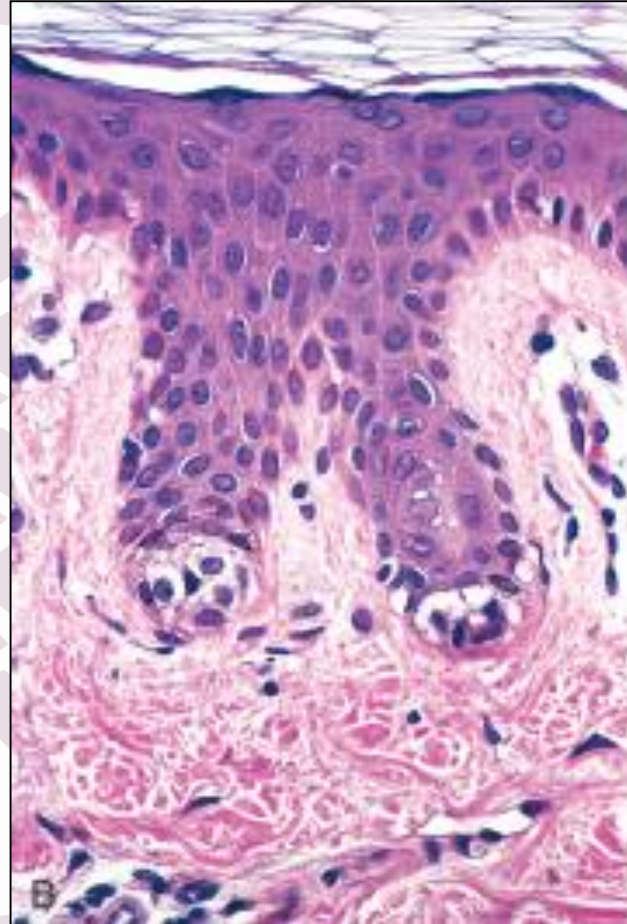
Yüzeye daha yakın hücreler daha büyük, melanin içeren ve gruplar oluşturan hücreler

Derin dermiste yer alan hücreler daha küçük, daha az pigment içeren veya hiç içermeyen, demetler halinde organize hücreler.

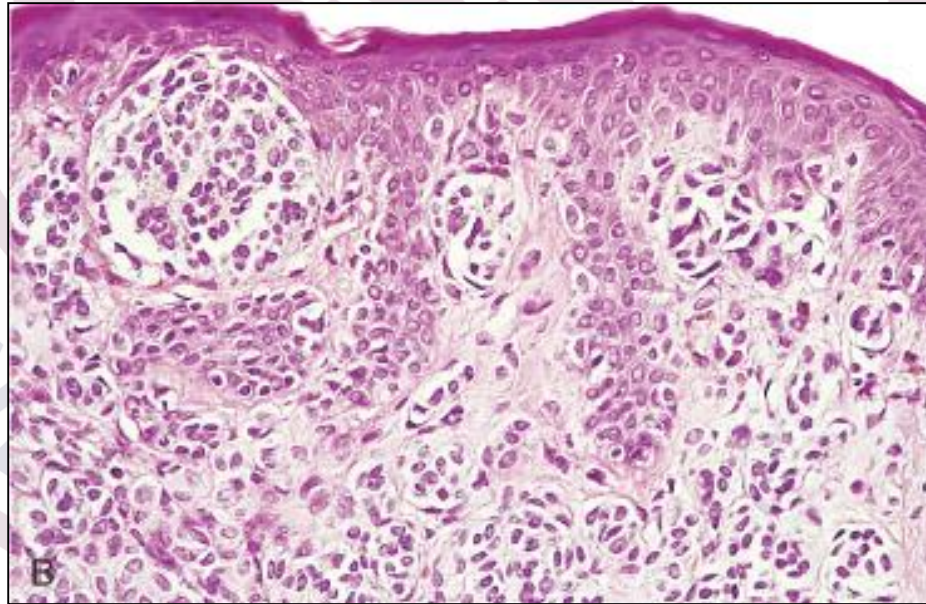
En derinde hücrelerde iğsi şekilli “**nöroid**” morfoloji görülebilir. Buna enzimatik fenotip değişikliği de eşlik eder: Tirozinaz→Kolinesteraz

Melanomlarda matürasyon görülmez.

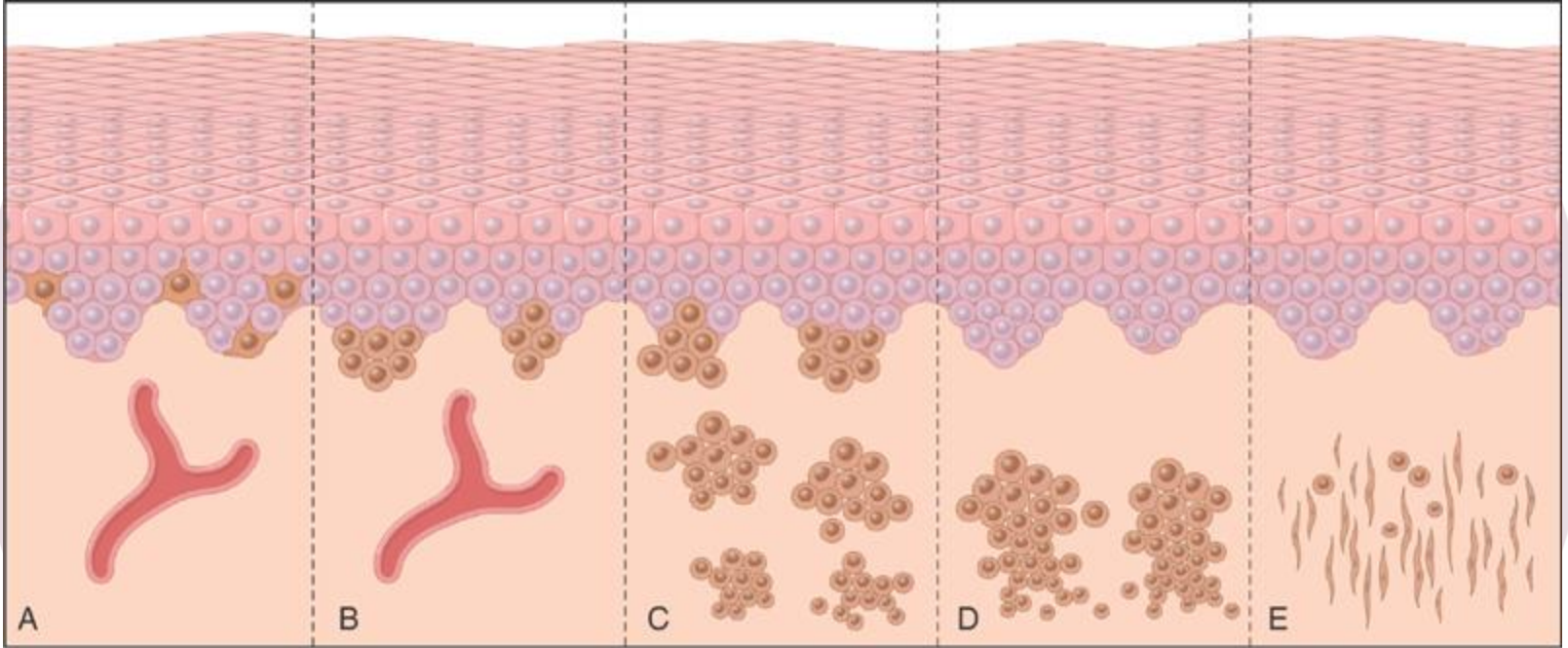
Nevüslerin çoğunluğunda **BRAF mutasyonu** veya daha az sıklıkla **NRAS mutasyonu** bulunur. Ancak her ikisi bir arada görülmez.



ÜNİVERSİTESİ
TİP FAKÜLTESİ



Nevüslerde Matürasyon (Hücre Yaşlanması?) Kuramı



Time →
Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Displastik Nevüs

Nevüs-Melanom ilişkisi uzun zamandır biliniyor. 1978 → Wallace Clark “B-K nevüs sendromu” tanımlanmış.

Displastik Nevüs (= Clark Nevüsü) **Sporadik** ve **ailesel** formlar

+Sıradan edinsel nevüslere göre **daha büyük** >5mm

+**Çok sayıda** (yüzlerce) bulunabilir.

+Yassı maküller, girintili-çukurlu yüzeyli hafif kabarık plaklar veya **merkezi kabarık, periferik bölgesi daha yassı ve açık renkli lezyonlar** şeklinde görülür.

+**Pigmentasyon düzensizliği, sınır düzensizliği** genellikle vardır.

+Sıradan nevüslerin aksine, **güneşe maruz olmayan lokalizasyonlarda** görülme eğilimi vardır.

Displastik nevüs sendromu olan hastalarda **melanom** ortaya çıkma **riski** normal popülasyona göre **yüksek**. **Otozomal dominant** kalıtım.

Ailevi displastik nevüs →melanom dönüşümü kanıtlanmış bir gerçek. Ancak **sporadik displastik nevüste bu risk çok düşük**.

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Displastik Nevüs

•Morfolojik özellikler

Yapısal (arşitektüral) ve sitolojik olarak **anormallikler** gösteren, **genellikle kompaund** tipte nevüsler.

Nevüs hücreleri iri, junctional gruplarda birleşme eğilimi, gruplara ek olarak bazal tabakada yan yana duran (lentijinöz) melanosit proliferasyonu görülür.

Melanositlerde sitolojik atipi vardır=çekirdek konturları düzensiz, hiperkromazi ...

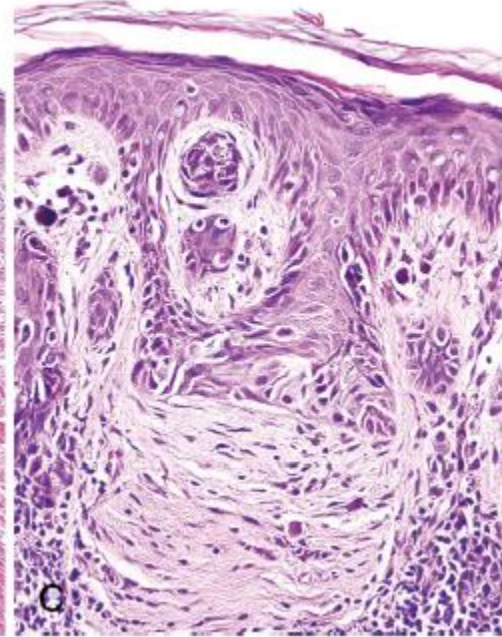
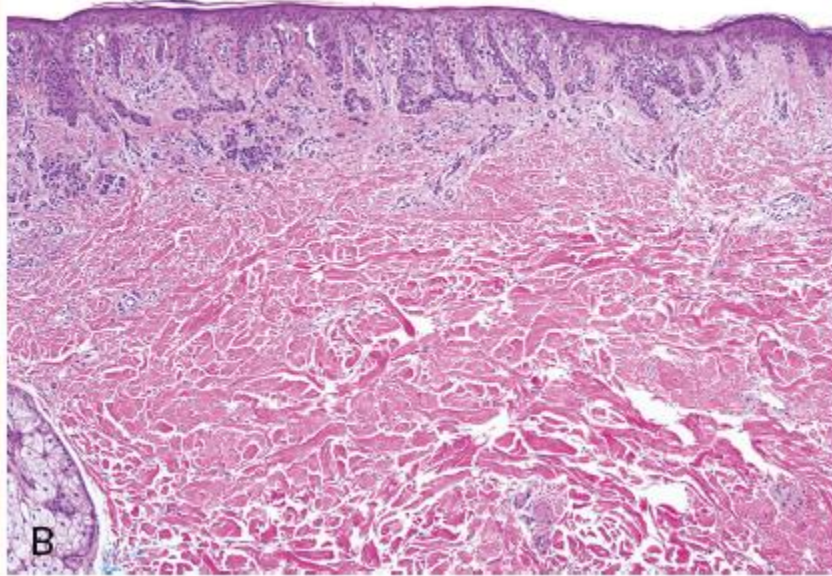
Yüzeyel dermiste bazı değişiklikler eşlik eder: lenfositik infiltrasyon, melanin, junctional melanosit yuvalarını çevreleyen lameller fibrozis ...

Displastik nevüslerin melanom prekürsörü lezyonlar olduğu yolunda kanıtlar var.

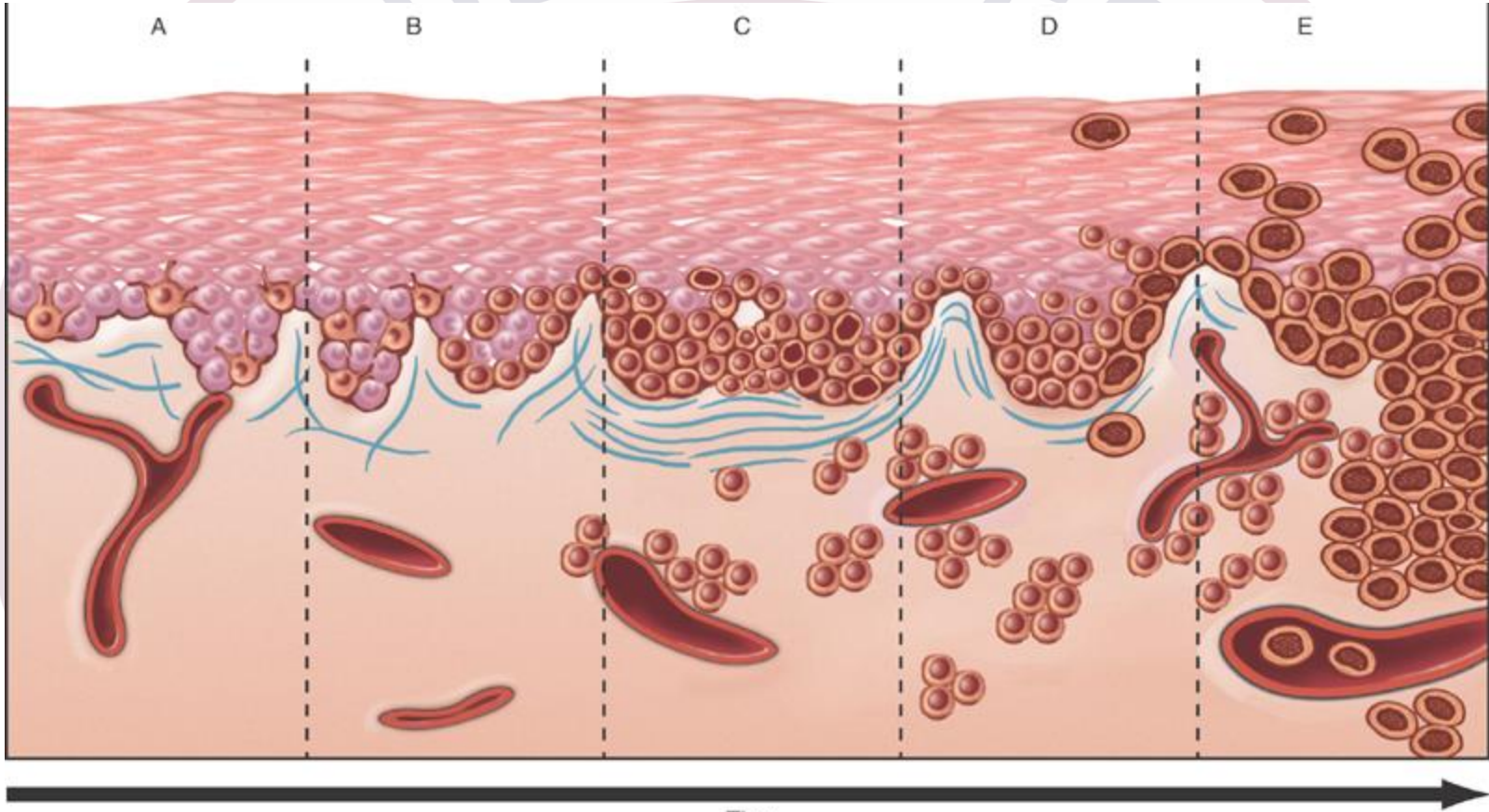
Mütasyonlar ve epigenetik değişiklikler: displastik nevüs→melanom dönüşümü. CDKN2A (9p21) ve CDK4 (12q14) önemli. Ancak bunlara eşlik eden başka genetik anomaliler de var.

Melanositik tümörler de **“progresyon” kuramı** için model.

Displastik Nevüs



Displastik Nevüs-Melanom Progresyon Kuramı



Time
Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Malign Melanom

Yakın geçmişe kadar kesin olarak ölümcül kabul edilen tümör, günümüzde **erken tanınan çoğu vakada** cerrahi tedavi ile **kür** olasılığı var.

İnsidens: “**eksponansiyel**” olarak nitelenen **artış eğilimi** var; kadınlarda Akc kanserinde gözlenen insidens artışını izleyerek 2. sırada.

•Etyoloji: **Güneş ışınları** en önemli etyolojik faktör.

E: sırt üst kısmı, K: sırt üst kısmı ve bacaklar →güneş ışını etkisinin kanıtı.

Açık ten renkli insanlarda, koyu renklilere göre daha **yüksek insidens**.

UV ışınlarına maruziyetin yanısıra, **herediter faktörler ve displastik nevüs varlığı çok önemli**.

•Deri dışı melanom görülen lokalizasyonlar: Oral ve ano-genital mukoza, özofagus, meninksler ve göz.

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Malign Melanom

•**Klinik: ABCD=Asimetri, Sınır düzensizliği (Border irregularity), Renk çeşitliliği (Color variegation), Çap (Diameter); Değişim (Evolution)**

Lezyonların çoğunda çap >10 mm

En önemli klinik bulgular: pigmentli bir lezyonun şekil, büyüklük ve renginde değişim (Evolution).

Sınır düzensizliği: lezyonun keskin konturlu değil, girintili, çıkıntılı olması.

Renk çeşitliliği: Kahve, siyah, kırmızı, koyu mavi, gri renkler. Bazen hipopigmente (beyaz) renkli alanlar içerebilir = regresyon bulgusu.

Klinik olarak alarme edici bulgular:

Mevcut bir pigmentli lezyonda boyutlarda büyüme, kaşıntı veya ağrı

Erişkinde yeni bir pigmentli lezyonun ortaya çıkması

Pigmentli bir lezyonda sınır düzensizliği

Pigmentli bir lezyonda renk çeşitliliği

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Malign Melanom

•Patogenez:

Genetik faktörler (deri pigmentasyonu, kalıtsal mutasyonlar ve ailevi predispozisyon) + Güneş ışığı (UVB) **kümülatif etkileri** → melanom dışı deri kanserleri ve melanom.

Melanomda **küçük yaşlarda ağır güneş yanıkları** önemli.

Melanomların **%10-15'inin ailevi bir temelde** ortaya çıktığı tahmin edilmekte.

Familiyal melanom vakalarının bir kısmında displastik nevüsler de var.

Ancak tüm ailevi melanomlar, displastik nevüs sendromu zemininde gelişmez.

Protoonkogenlerde (BRAF, NRAS) aktive edici, tümör süpresör genlerde aktivite kaybına neden olan mutasyonlar

Retinoblastom (RB) tümör süpresör proteinlerinin aktivitesini azaltan mutasyonlar familiyal ve sporadik melanomlarda sıktır.

Otozomal dominant familiyal melanom ailelerinin ~%40'ında, sporadik melanomlarda ~%10 oranında CDKN2A geni (**9p21**) mutasyonu görülür.

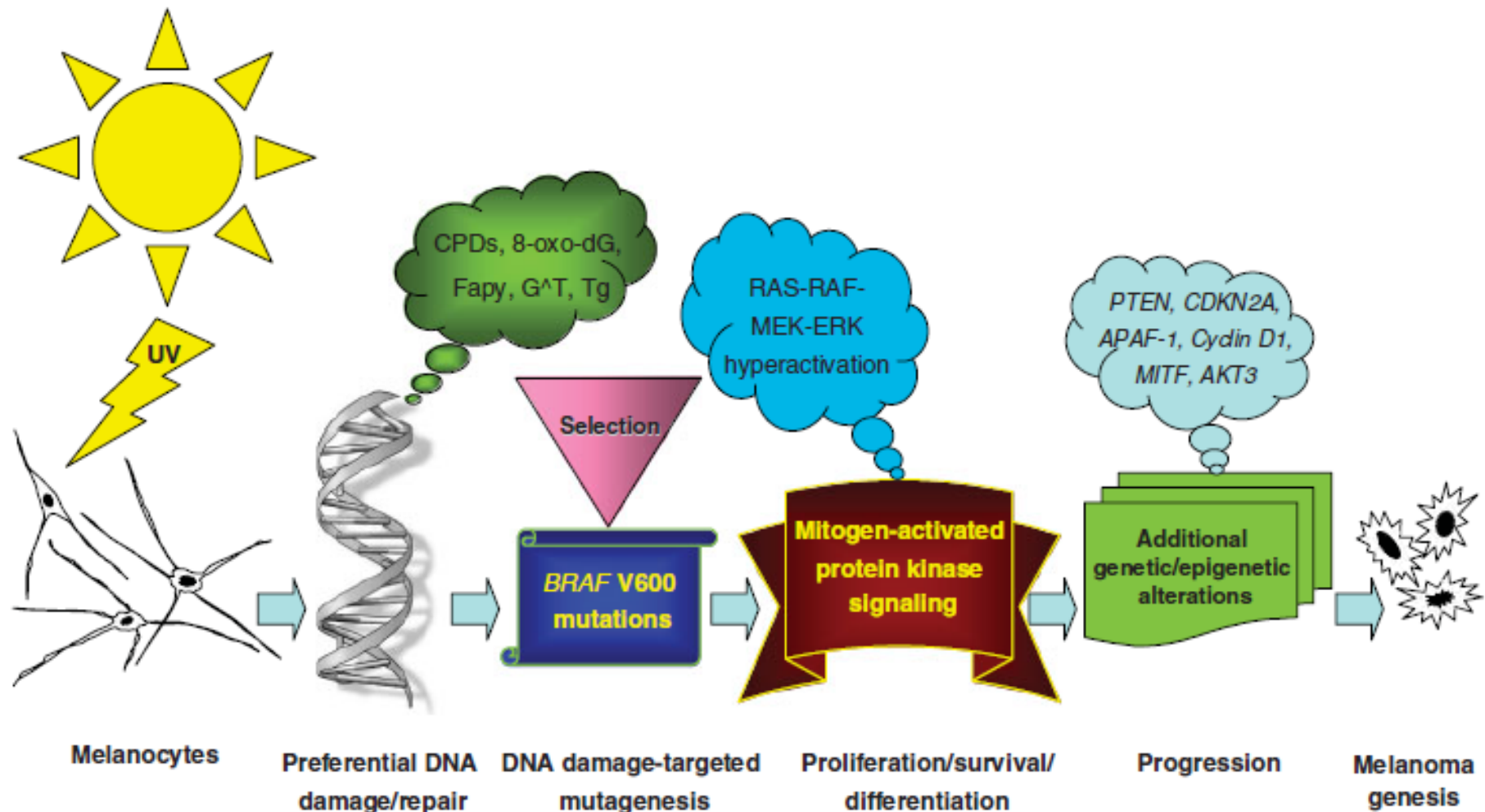


FIGURE 6. Schematic model of melanoma induction by solar UV irradiation. The proposed model simplistically shows potential UV-induced DNA adducts of relevance for *BRAF* V600 mutagenesis, including CPDs, 8-oxo-dG, Fapy, G^T, and Tg. The mitogen-activated protein kinase signal transduction cascade involves the "RAS-RAF-MEK-ERK" kinase pathway that controls cell division, differentiation and survival. Additional genetic/epigenetic alterations targeted in melanoma include: deletion, mutation, promoter hypermethylation, silencing, amplification, and overexpression in selected genes, e.g., *PTEN*, *CDKN2A*, *APAF-1*, *Cyclin D1*, *MITF*, *AKT3*. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

Panel: Genetic alterations in melanoma and their frequency

Cutaneous melanoma

Oncogenes

- BRAF (50–70% mutated)
- NRAS (15–30% mutated)
- AKT3 (overexpressed)

Tumour suppressors

- CDKN2A (30–70% deleted, mutated, or silenced)
- PTEN (5–20% deleted or mutated)
- ARAF1 (40% silenced)
- TP53 (10% lost or mutated)

Others

- CCND1 (6–44% amplified)
- MITF (10–16% amplified)

Uveal melanoma

Oncogenes

- GNAQ (46% mutated)
- GNA11 (35% mutated)

Deri melanomları

%50 BRAF, %15 NRAS, %17 CKIT

İntermittant güneş hasarlı bölgeler

BRAF>NRAS

Kronik güneş hasarlı bölgeler

CKIT, NRAS>BRAF

Az güneş hasarlı bölgeler (Kılsız akrall deri)

CKIT, CCND1>BRAF>NRAS

Mukozal melanomlar

%21 CKIT, %11 BRAF, %5 NRAS, CDK4

Uveal melanomlar

%50 GNAQ, GNA11

Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma

Emanuela Romano, Gary K Schwartz, Paul B Chapman, Jedd D Wolchok, Richard D Carvajal

Lancet Oncol 2011; 12: 913–22

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Malign Melanom

•Patogenez:

CDKN2A (siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A) lokusu, p15/INK4b, p16/INK4a ve p14/ARF tümör süpresör proteinlerini kodlar.

p16/INK4a kaybı, melanom oluşumu ile kesin ilişkili.

Mütasyonların net etkisi = melanosit proliferasyonunda artış ve onkogen bağımlı hücre yaşlanmadan kaçış.

Sporadik melanomlarda en sık görülen ikinci grup moleküler lezyonlar = RAS ve PI-3K/AKT sinyal artışı → hücre proliferasyonu ve yaşamını artırır.

Aktive edici BRAF mütasyonları → melanomların %60-70'inde

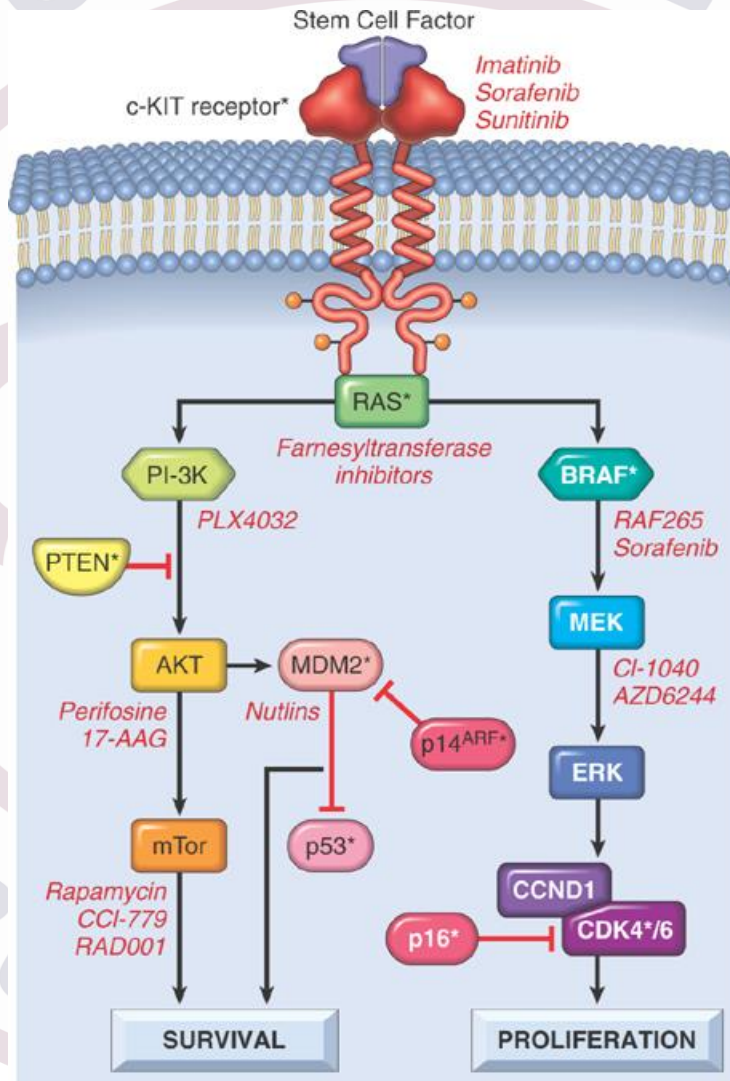
Aktive edici NRAS mütasyonları → kalan melanomların %10-15'inde

Güneşe maruz olmayan bölge melanomlarında c-KIT reseptör tirozin kinaz aktive edici mütasyonları BRAF ve NRAS mütasyonlarından daha sık.

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Malign Melanom

•Patogenez:



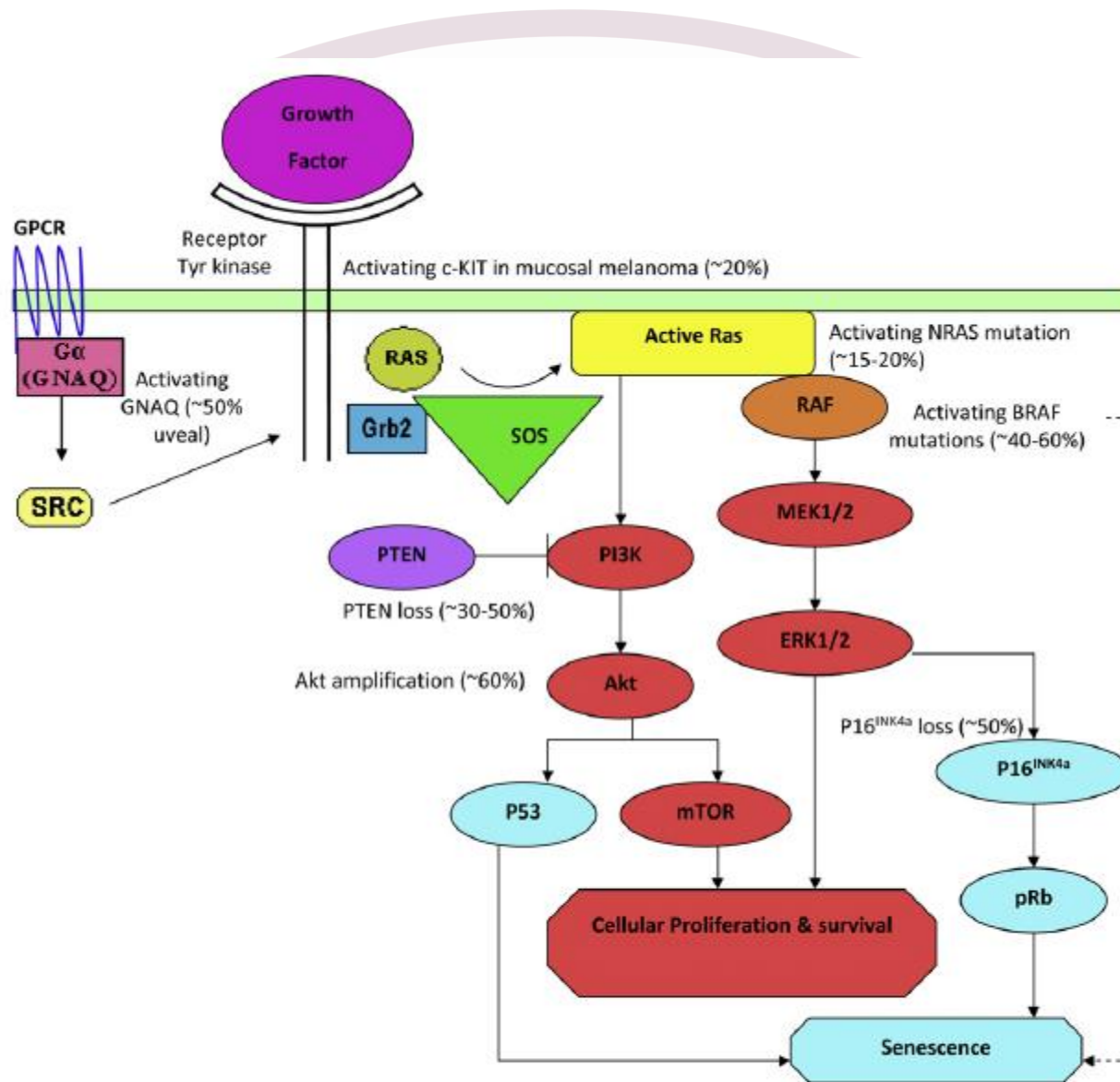


Figure 7 – Activated oncogenic pathways important in melanoma (figure modified from Arkenau et al (Arkenau et al., 2010)). Oncogenic NRAS, BRAF, GNAQ and CKIT signal through the MAPK pathway. Oncogenic NRAS also induces the phosphatidylinositol 3' kinase (PI3K) cascade. The approximate proportion of melanomas with mutations are shown. GPCR, G-protein coupled receptor.

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Malign Melanom

•Büyüme Paternleri ve Morfoloji:

Radiyal ve vertikal büyüme

Radiyal büyüme fazı = melanomun epidermis ve yüzeysel dermiste **yatay** olarak geliştiği dönem.

Bu faz sırasında tümörün **metastaz yapma yeteneği olmadığı** kabul edilir.

Bu faz melanomlar bazı kliniko-patolojik tiplere ayrılır:

Lentigo maligna (LM/LMM);

Yüzeysel yayılan melanom (SSM);

Akral/mukozal lentiginöz melanom (ALM)

Bu tipler epidermiste büyümenin yapısal ve sitolojik özellikleri ve biyolojik davranış biçimlerine göre tanımlanmıştır.

Lentigo maligna: Yaşlılarda, güneşe maruz kalan bölgelerde (en tipik olarak zigomatik bölgede), uzun süre radiyal fazda kalabilen melanom.

Doğrudan vertikal büyüme fazı= Nodüler melanom (NM).

Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care

Richard A. Scolyer^{a,b,e,1,*}, Georgina V. Long^{a,c,f,1}, John F. Thompson^{a,d}

MOLECULAR ONCOLOGY 5 (2011) 124–136

Table 4 – The revised Sydney classification of melanoma and a list of common synonyms published in 1986.

Recommended Terminology	Synonyms
Malignant melanoma with an adjacent component of superficial spreading type	Superficial spreading melanoma Pagetoid melanoma
Malignant melanoma with an adjacent component of lentigo maligna type	Lentigo maligna melanoma Malignant melanoma of Hutchinson's melanotic freckle type
Malignant melanoma with an adjacent component of acral lentiginous type	Plantar- palmer-, subunual lentiginous melanoma Acral lentiginous melanoma
Malignant melanoma with an adjacent component of mucosal lentiginous type	Mucosal lentiginous melanoma
Malignant melanoma with no adjacent component	Nodular melanoma
Malignant melanoma of unclassifiable histogenetic type	

Table 1 – The melanoma subtypes listed in the current (2006) World Health Organisation's publication pathology and genetics: tumours of the skin.

- Superficial spreading melanoma
- Nodular melanoma
- Lentigo maligna melanoma
- Acral lentiginous melanoma
- Desmoplastic melanoma
- Melanoma arising from a blue naevus
- Melanoma arising in a congenital naevus
- Melanoma of childhood
- Naevoid melanoma
- Persistent melanoma

Lentigo Malign Melanom



Yüzeyel Yayılan Melanom



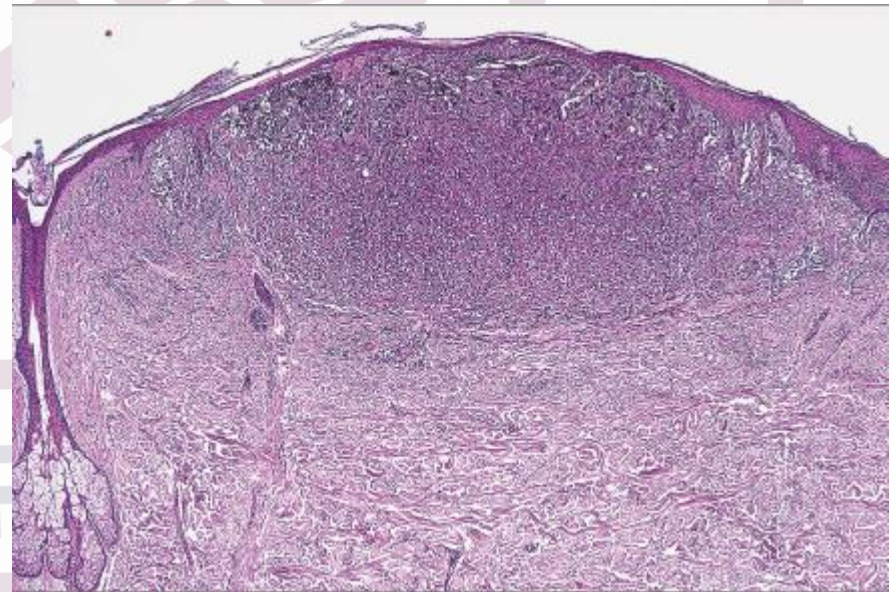
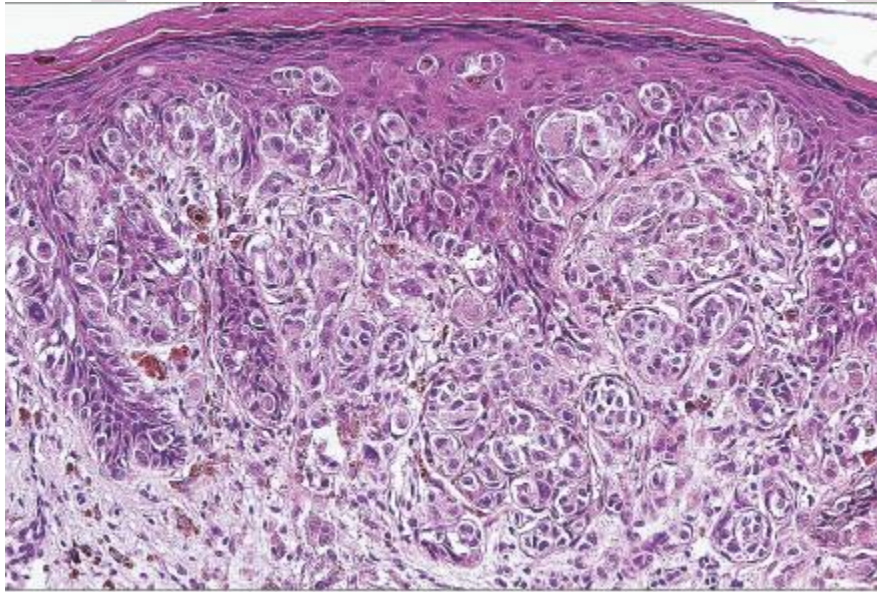
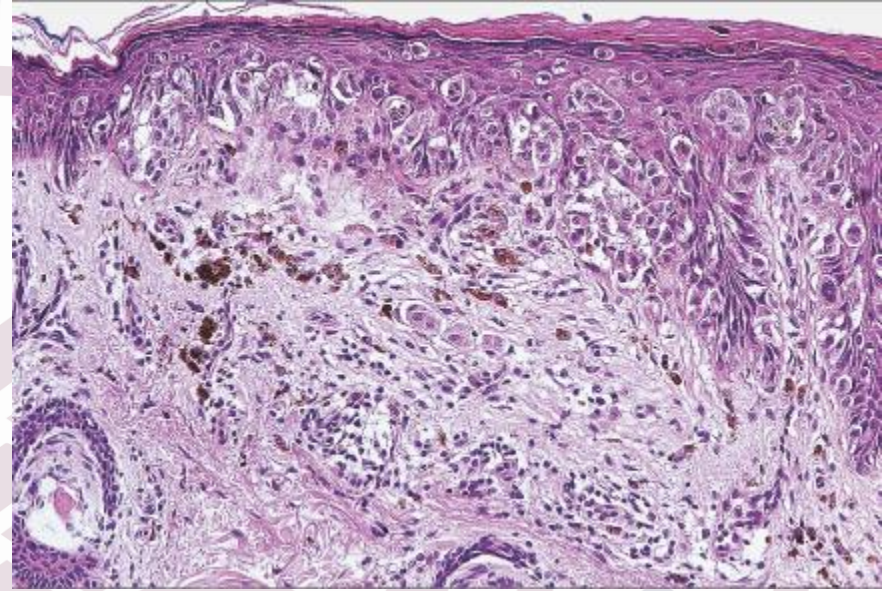
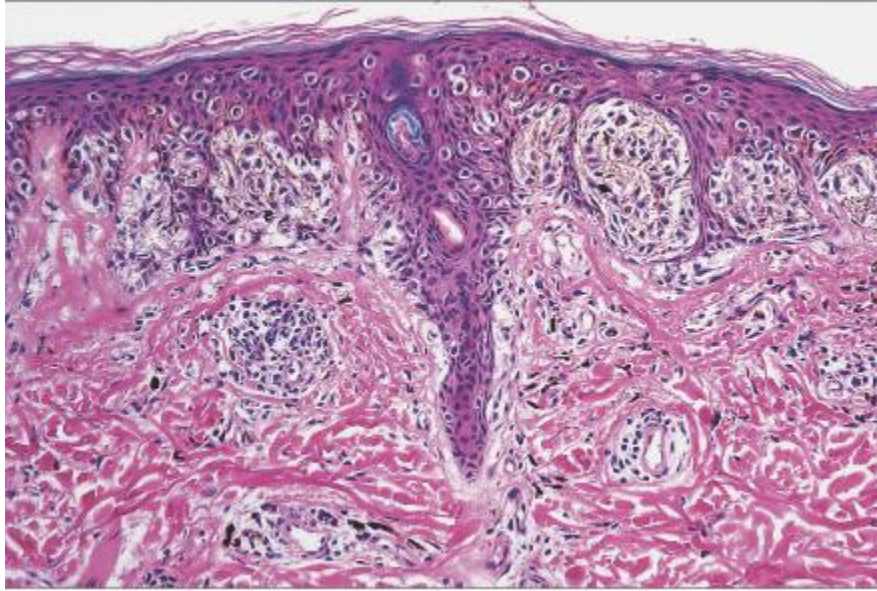
Akral Lentijinöz Melanom



Nodüler Melanom



Melanom Radyal/Vertikal Büyüme Fazı



MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Malign Melanom

Vertikal büyüme fazı = Melanom hücrelerinin **dermis'in daha derin kısımlarında** proliferere olmaya başladığı dönem.

Bu komponentte **matürasyon görülmez.**

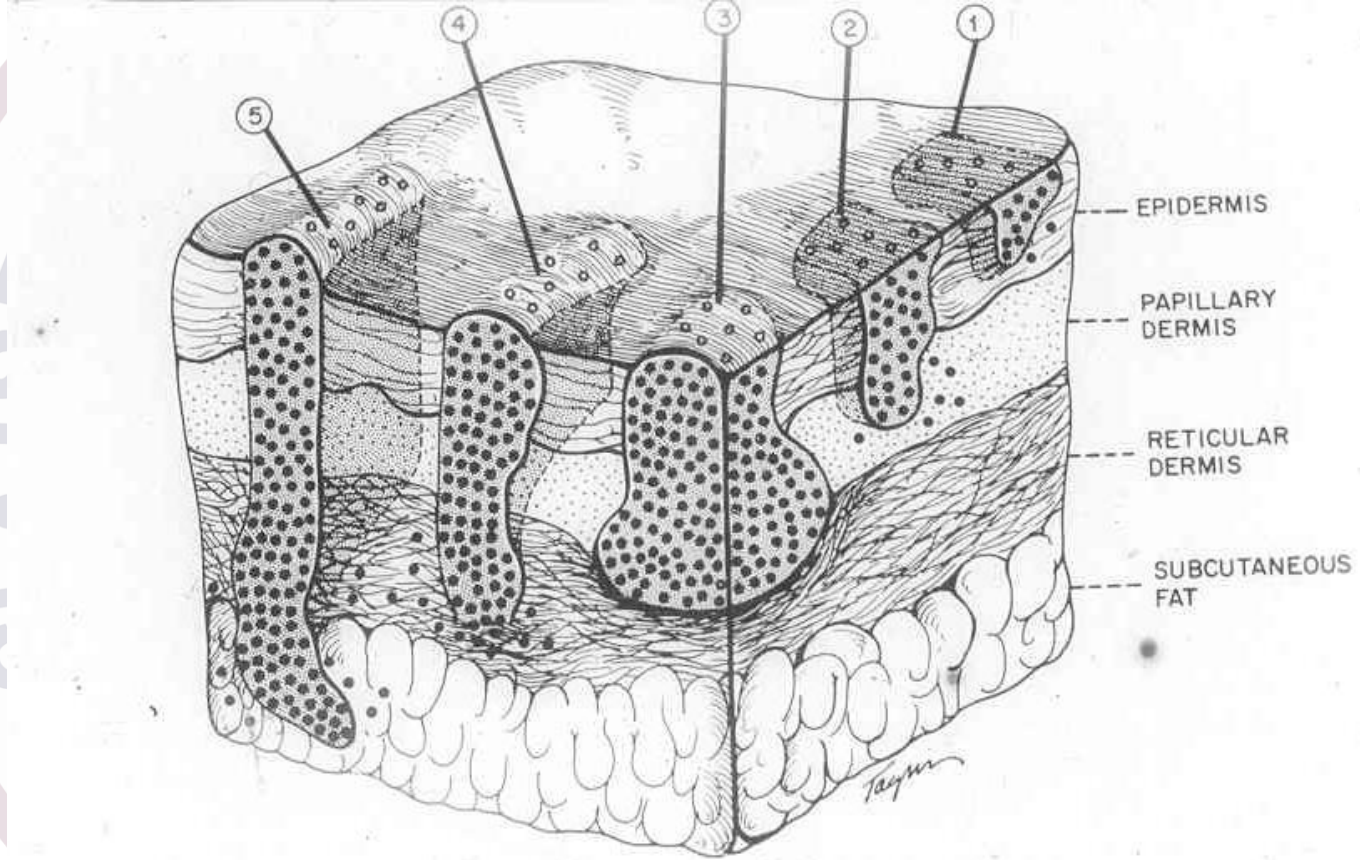
Sitolojik olarak melanom hücresi nevüs hücresine göre daha iri, çekirdek konturları düzensiz, kromatini çekirdek membranına yakın yoğunlaşma gösteren, eozinofilik nükleoller olan hücreler.

Tümörün **vertikal faza** geçtiği, daha önce **yassı olan bir lezyonda, kabarık, "nodüler" bir komponentin ortaya çıkması** ile tanınır.

Vertikal komponenti oluşturan hücrelerin **metastatik potansiyeli** olan bir klonu temsil ettiği kabul edilmektedir.

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Malign Melanom



Derinin katmanlarına göre invazyon derinliği = **Clark** düzeyi

Vertikal komponentin bulunduğu lezyonlarda metastaz potansiyeli bu nodülün kalınlığı (granüler tabaka düzeyinden en derindeki melanom hücrelerine kadar) ile ilişkilidir = **Breslow** kalınlığı

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Malign Melanom

•Tanı Kriterleri ve Prognostik Faktörler:

Çoğu vakada tekrarlanabilir kriterler ışığında kesin tanı mümkün.

Vertikal büyüme fazında **prognoz ile ilişkili faktörler:**

- Tümör kalınlığı** (mm, **Breslow kalınlığı**); (ince olması olumlu)
- Tümör hücrelerinde mitoz/mm²**; (düşük mitoz olumlu)
- Ülserasyon** (ülserasyon olmaması olumlu)
- Radyal büyüme fazına karşı immün yanıt (regresyon)**; (regresyon olmaması olumlu)
- Vertikal büyüme fazının taban bölümünde tümörü infiltre eden lenfositler (TIL) varlığı/şiddeti**; (şiddetli yanıt olumlu)
- Cinsiyet; Lokalizasyon.** (kadın ve ekstremitelere lokalizasyonu olumlu)

AJCC 2009 çalışmasında: **Klinik evre** (→**Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi**)

Evre I-II **Tümör kalınlığı**

Mitoz sayısı (mitoz/mm²)

Ülserasyon (spontan) varlığı/yokluğu en önemli göstergeler.

MELANOSİTİK TÜMÖRLER

Malign Melanom

•AJCC 2009 Evreleme sistemi

Evre 0 In-situ melanom

Evre I (a-b) Lokal hastalık T1a-b, T2a; LN metastazı (-)

Evre II (a-c) Lokal hastalık T2b, T3a-b, T4a-b; LN metastazı (-)

Evre III (a-c) Herhangi bir T; N1-3; Sistemik met (-)

Evre IV Herhangi bir T; Herhangi bir N; Herhangi bir M1

T	Kalınlık	Ülserasyon/Mitoz Sayısı
Tis	-	-
T1	≤1.0 mm	a: ülserasyon (-) ve mitoz <1/mm ² b: ülserasyon (+) veya mitoz ≥1/mm ²
T2	1.01-2.0 mm	a: ülserasyon (-) b: ülserasyon (+)
T3	2.01-4.0 mm	a: ülserasyon (-) b: ülserasyon (+)
T4	>4.0 mm	a: ülserasyon (-) b: ülserasyon (+)

N	Met (+) LN Sayısı	Met Kütlesi
N1	1	a: mikro b: makro
N2	2-3	a: mikro b: makro
N3	≥4	c: LN yok; in-transit met(ler)/satellit(ler)(+)
	Konglomere LN	
	Met LN + in-transit met(ler)/satellit(ler)	

Mikrometastaz: SLNB'de tespit edilen metastaz

Makrometastaz: Klinik olarak tespit edilebilen metastaz

M	Metastaz organı	Serum LDH
M1a	Uzak deri, subkutan veya LN met	Normal
M1b	Akciğer	Normal
M1c	Diğer viseral metastazlar	Normal
	Herhangi bir uzak metastaz	Yüksek

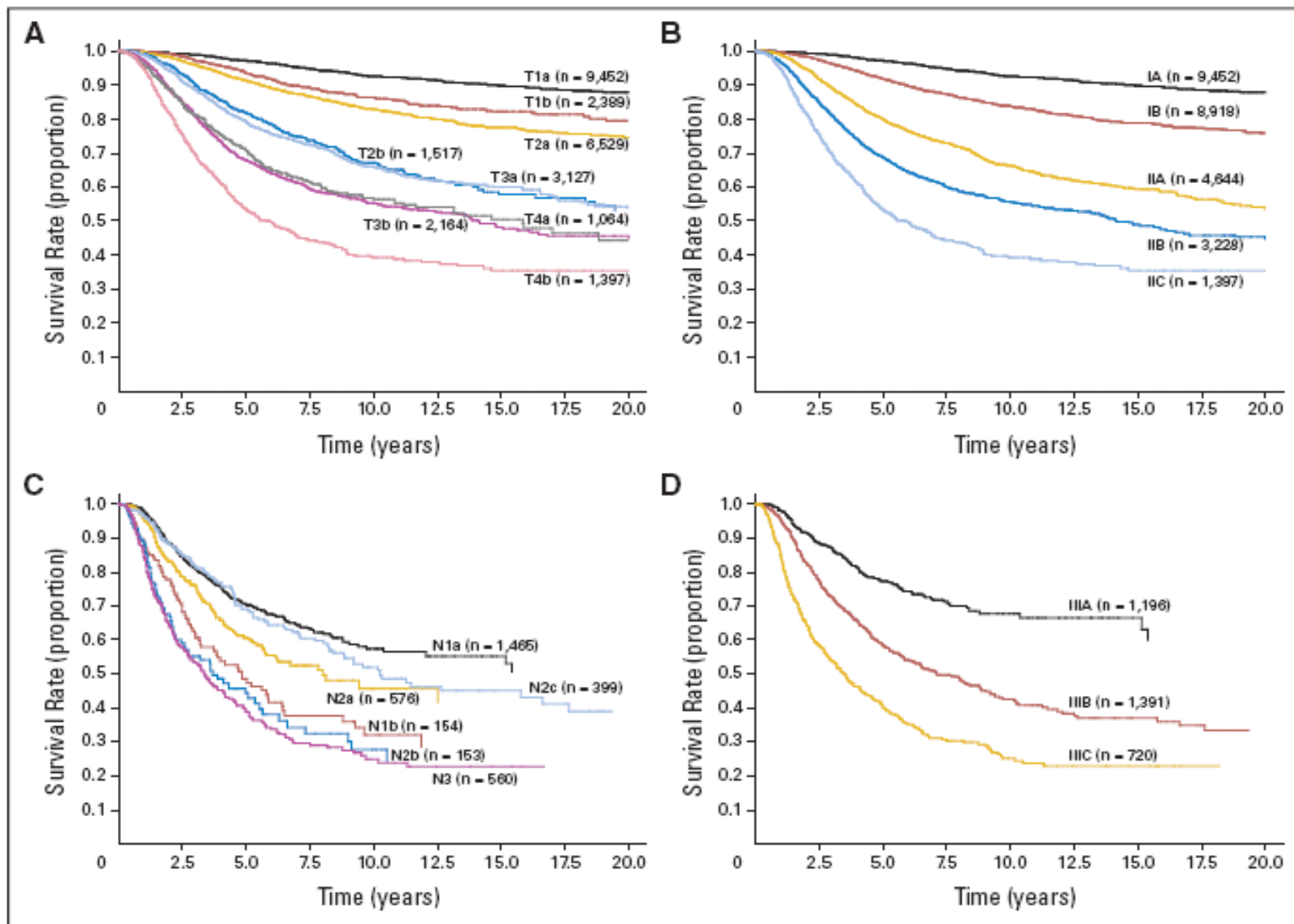


Fig 1. Survival curves from the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database comparing (A) the different T categories and (B) the stage groupings for stages I and II melanoma. For patients with stage III disease, survival curves are shown comparing (C) the different N categories and (D) the stage groupings.

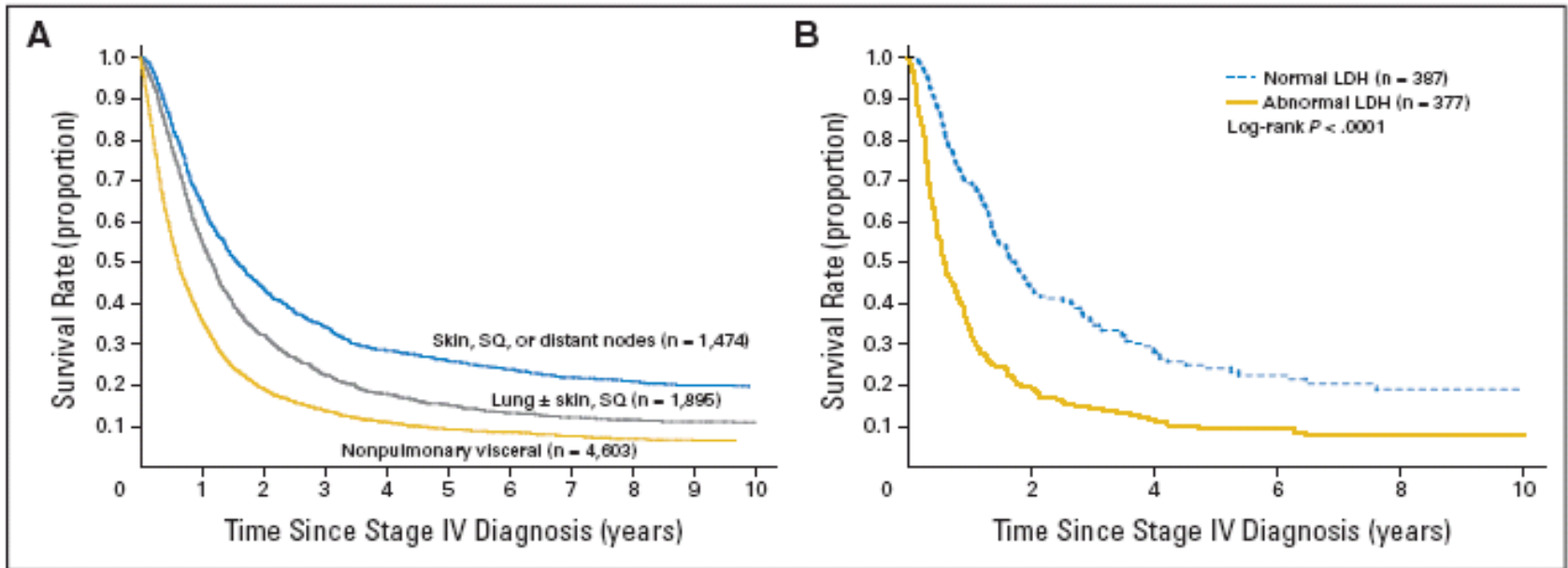


Fig 2. Survival curves of 7,635 patients with metastatic melanomas at distant sites (stage IV) subgrouped by (A) the site of metastatic disease and (B) serum lactose dehydrogenase (LDH) levels. LDH values are not used to stratify patients. Curves in (A) are based only on site of metastasis. The number of patients is shown in parentheses. SQ, subcutaneous.

AJCC 2009 istatistikleri

Evre I, II ve III 30946 hasta

Evre IV 7972 hasta



TÜMÖRAL DERİ HASTALIKLARI BENİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER

Bu tümörler epidermis, kıl folikülü epiteli veya ter bezleri boşaltım kanalı epitelinden, veya bu yapılara doğru farklılaşan pluripotansiyel hücrelerden) kaynaklanır.

Bunların önemi, özellikle pigmentli veya inflame olduklarında **malign deri tümörlerini taklit edebilmeleri**, onlarla karışabilmesidir. Bu nedenle ayırım amacıyla biyopsi yapılması gerekir.

Bazı durumlarda bu benign tümörler, yaşamı tehdit edici **iç organ malignitelerinin** görüldüğü bazı sendromların **ilk işareti** olabilir:

- +**Cowden sendromu:** multipl trikilemmomlar
- +**Muir-Torre sendromu:** benign ve malign sebace neoplaziler
- +**Leser-Trélat belirtisi:** birden ortaya çıkan çok sayıda seboreik keratoz

BENİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER

Seboreik Keratoz

Orta yaşlı ve yaşlılarda çok sık görülür. Gövde ve ekstremiteler, baş/boyun en sık yerleşim yerleridir.

•Klinik

Yuvarlak/oval, yassı, madeni para gibi **düzgün sınırlı**, birkaç mm/cm boyutlarında, **bej/koyu kahverenkli**, dokunulduğunda **'kadifemsi'** granüler **yüzeyle** lezyonlardır.

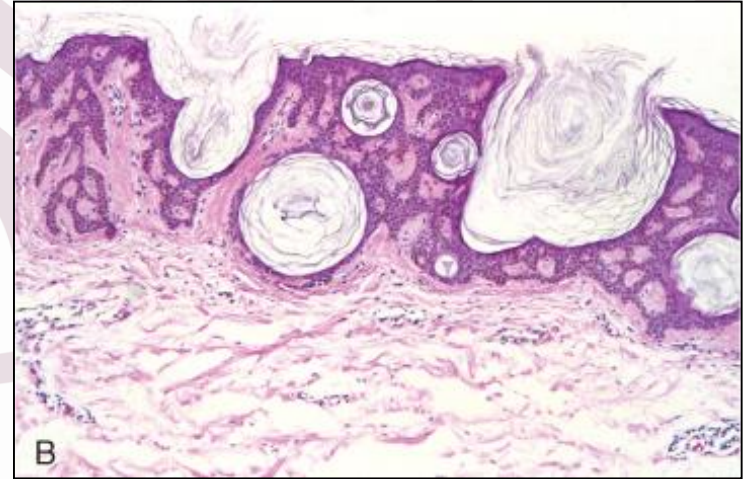
Deriye **"yapıştırılmış"** izlenimi verirler. Yakından veya büyüteçle incelendiklerinde yüzeyde küçük, keratinle dolu por benzeri yapılar (küçük keratin kistleri) görülebilir. Bu bulgu, bazen benzeyebileceği melanom ile ayırıcı tanıda çok yardımcıdır.

Leser-Trélat belirtisi: birden ortaya çıkan çok sayıda lezyon. İç organ malignitesi araştırılmalı. Tümör hücrelerinden salınan TGF- α etkisi?

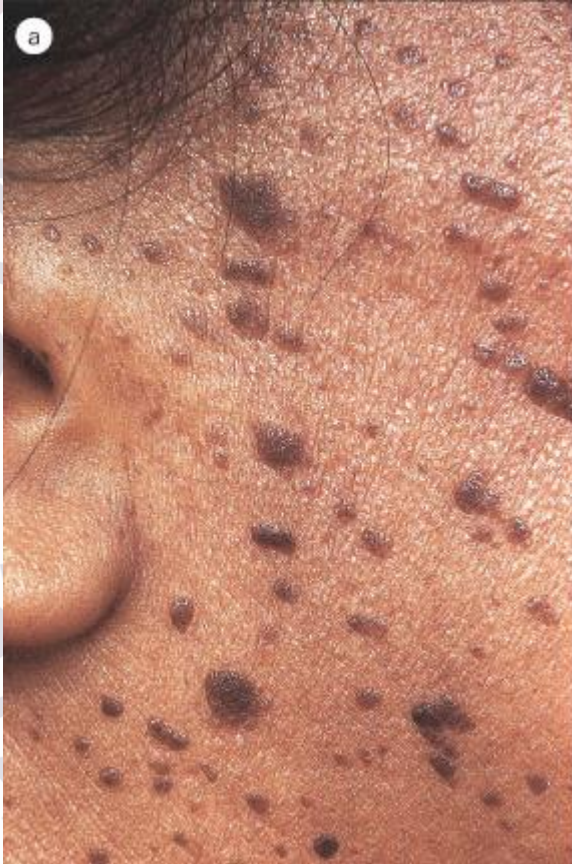
•Morfoloji

Egzofitik. Çevre epidermisten keskin bir sınırla ayrılır. Normal epidermis **bazal tabaka hücrelerine benzer hücrelerden** oluşur. Bazaloid hücrelerde değişken derecede, bazen yoğun melanin pigmenti. Bazı lezyonların yüzeyinde belirgin hiperkeratoz.

Seboreik Keratoz



Seboreik Keratoz
Leser-Trélat belirtisi



BENİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER

Fibroepitelyal Polip

En sık görülen deri lezyonlarından biridir.

Çok sayıda isimle anılır: akrokordon, molluskum pendulum, skin tag ...

Boyun, gövde, yüz ve özellikle **intertrijnoz alanlarda** görülür.

Yaşla, bazen gebelikle ilişkili biçimde sayıları belirgin olarak artar.

Yumuşak, deri renginde, küçük bir torbacık gibi, **deriye ince bir sapla bağlı** lezyonlardır.

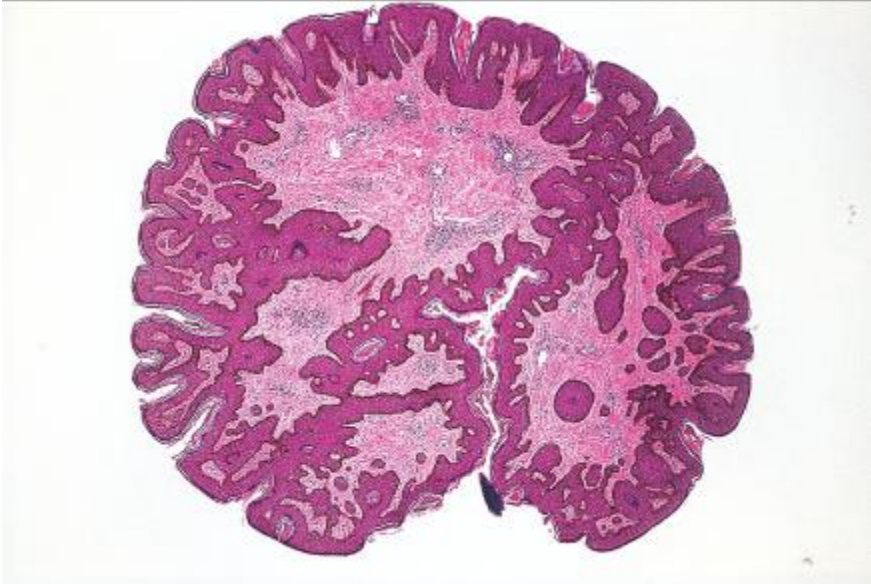
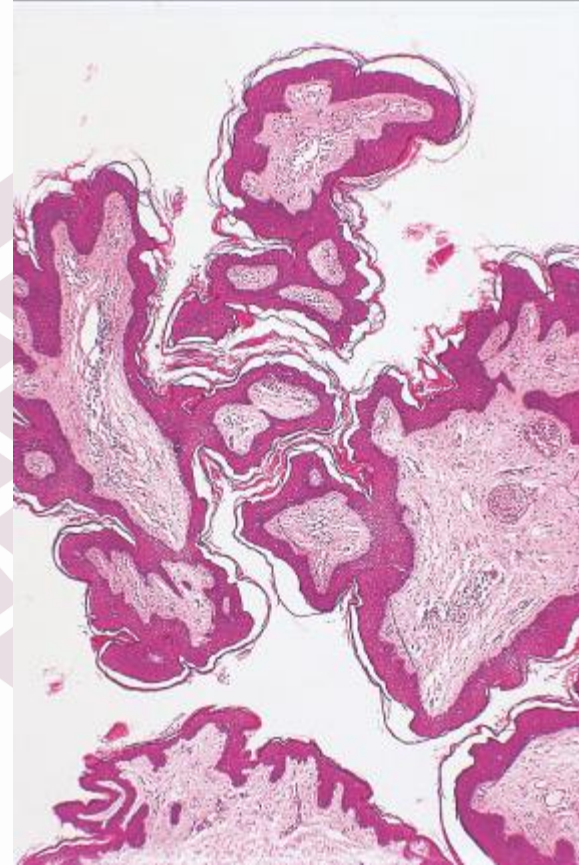
Epitelyal Kistler

Sık rastlanan bir lezyon. Dermal veya subkutan, iyi sınırlı, sert, hareket ettirilebilir nodüller. Travmatik olarak rüptür ve bunu izleyen inflamasyon görülebilir.

Epidermis veya kıl folikülü epitelinin dermise doğru invajinasyonu sonucu ortaya çıkar. Kist, **keratin ve sebase bezlerin sekresyon ürünleri** ile doludur.

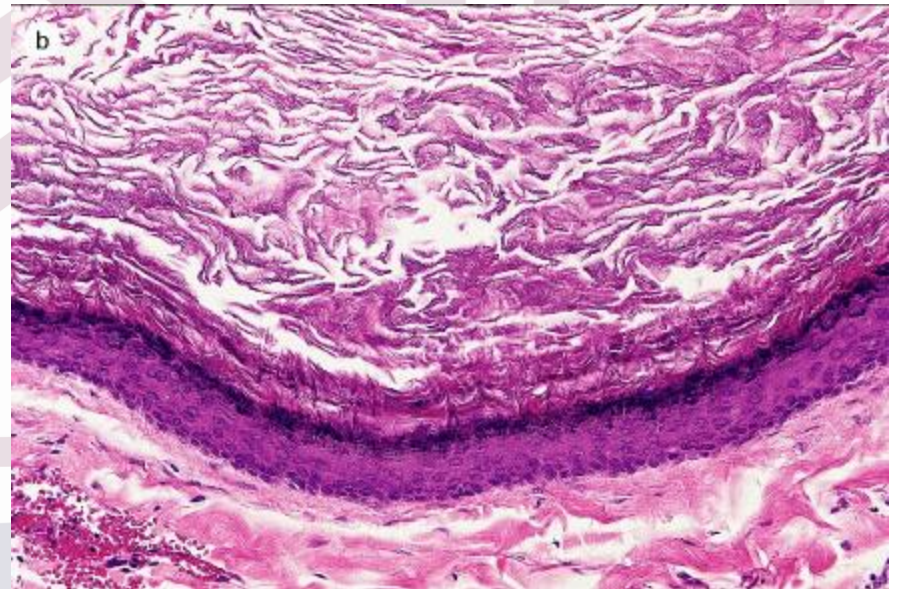
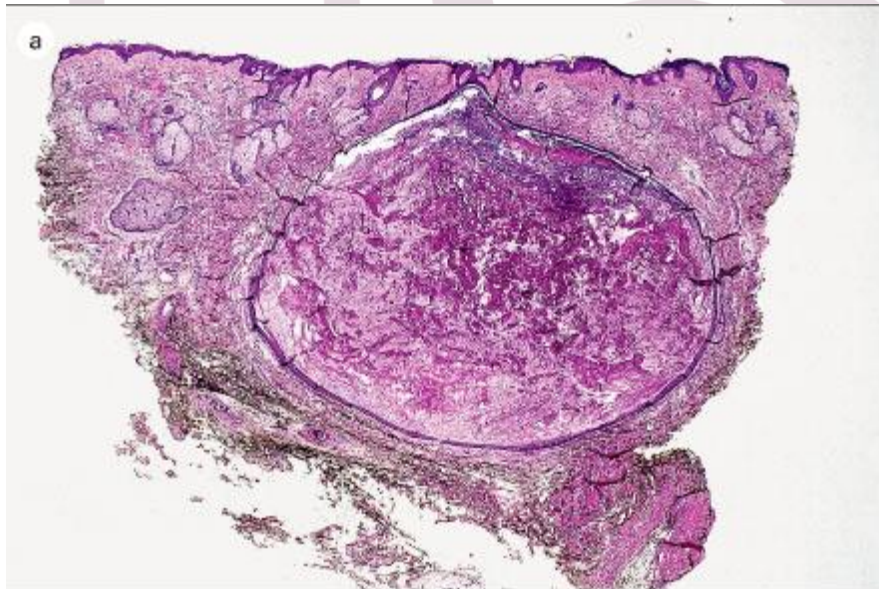
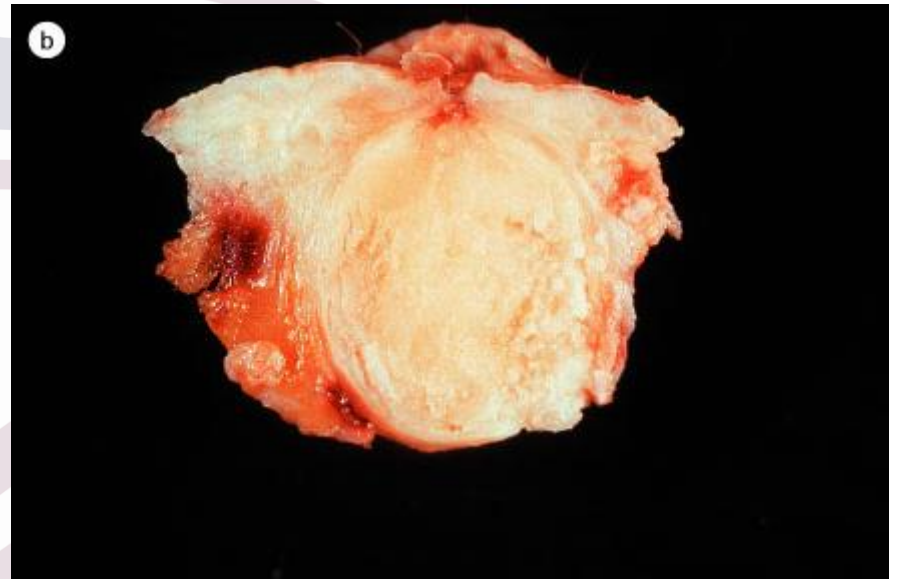
Döşeyici epitelin yapısı çeşitli olabilir ve buna göre adlandırılır: Epidermal inklüzyon kisti (**epidermoid kist**), **pilar veya trikolemmal kist**, **dermoid kist**, **steatokistoma multipleks**.

Fibroepitelyal Polip (Akrokordon)

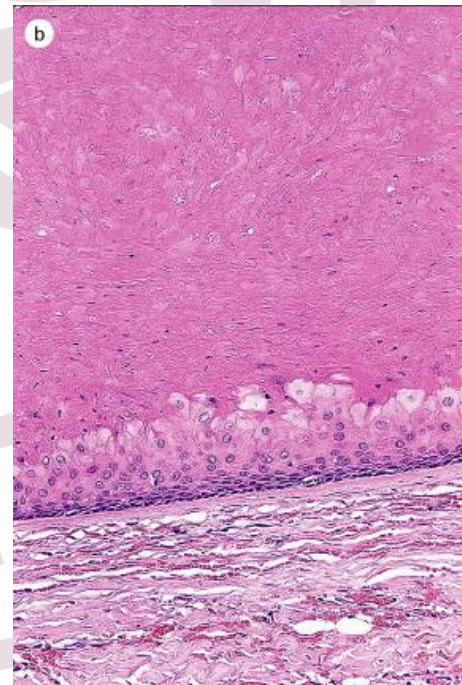
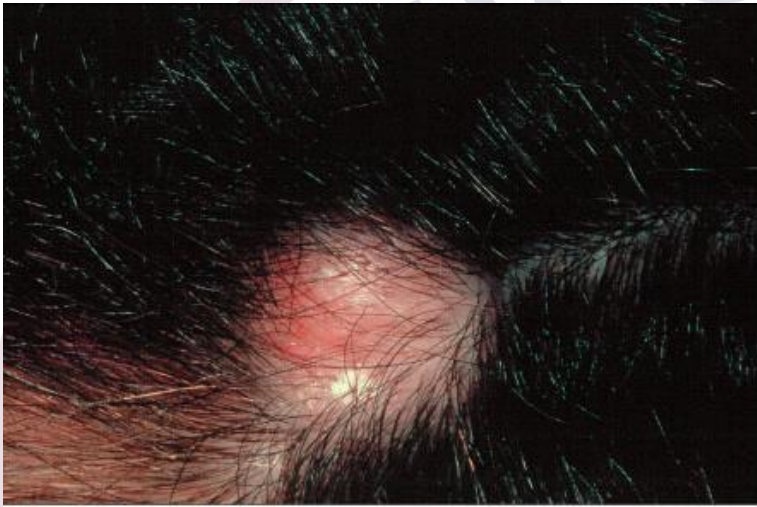


Epidermoid kist





Trikolemmal kist



BENİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER

Keratoakantom

Hızlı büyüme gösteren, klinik ve histolojik olarak iyi diferansiye SCC'yi taklit eden bir neoplazidir. >50 yaş, beyazlarda ve erkeklerde daha sık görülür.

•Klinik

Deri renginde, kubbemsi, **merkezinde keratin dolu bir invajinasyon bulunan, krateriform bir lezyon.**

1 cm-birkaç cm çaplı olabilir. Yanaklar, burun, kulaklar, el sırtları en sık görülen yerlerdir.

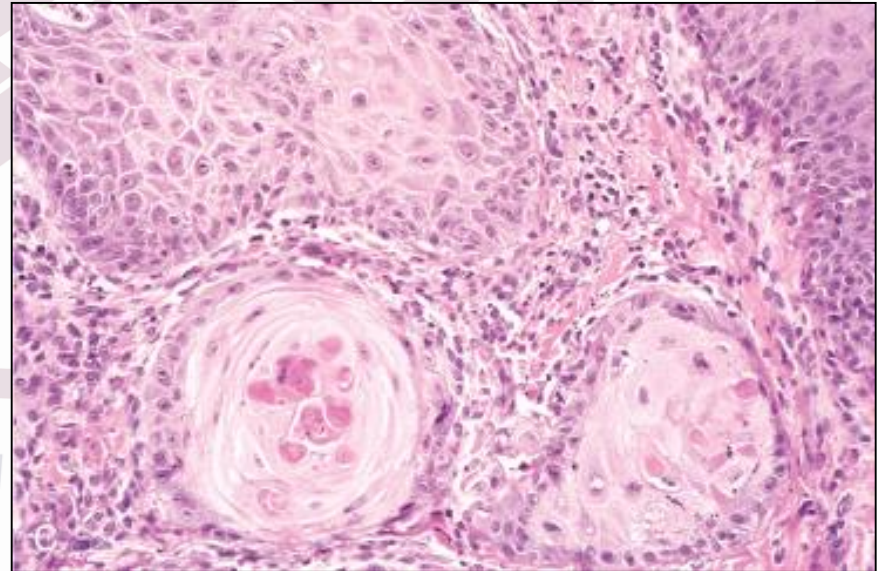
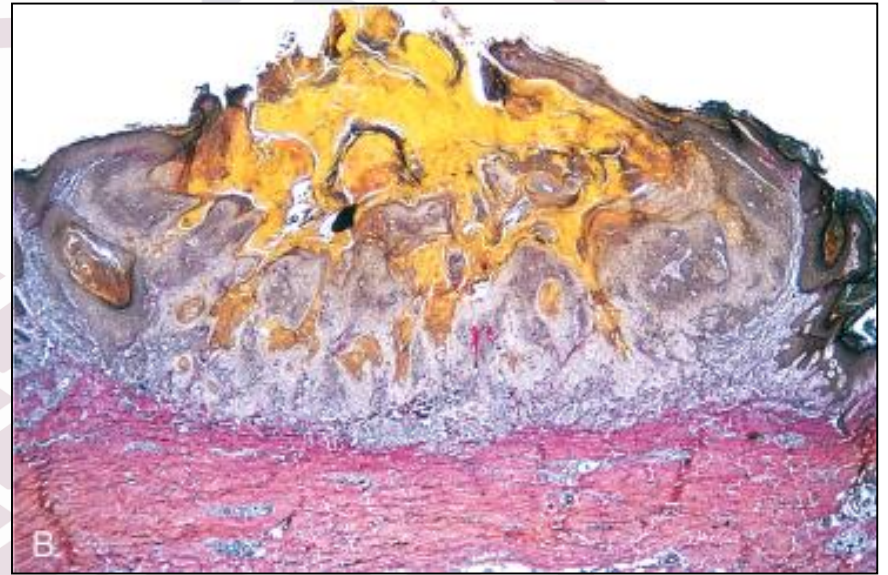
•Morfoloji

Krater şeklinde, ortası keratinle dolu lezyon. **Prolifere epitelyal hücreler yüzeye ve dermise doğru düzensiz uzantılar oluşturur.**

Skuamöz hücrelerde **sitoplazmada berrak ve “camsı” görünüm tipiktir.**
Granüler tabaka olmaksızın keratinizasyon vardır.

Genellikle tedavisiz, spontan gerileme görülür. Tümör-konak ilişkisindeki bazı faktörlerin kontrolsüz tümör proliferasyonuna izin vermemesi nedeniyle **spontan gerileyen bir SCC şekli olduğu düşünülmektedir.**

Keratoakantom



BENİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER

Deri Eki Tümörleri

Çok sayıda (onlarca) deri eki tümörü sayılabilir. Bazılarının önemi, BCC gibi lokal agresif olabilecek tümörler ile karıştırılabilmemesidir. Bazıları ise Mendeliyen kalıtım gösterir. Bazen **bir iç organ malignitesi için işaret olabilir:**

Cowden sendromu: Mültipl trikilemmomlar-Meme karsinomu (PTEN mütasyonu)

Muir-Torre sendromu: Sebace neoplaziler-GI sistem maligniteleri (DNA mismatch repair protein defekti)

•Klinik

Deri renginde, soliter veya multipl papül veya nodüller. Klinik görünüm çok spesifik değil. **Lokalizasyon** iyi bir ipucu olabilir:

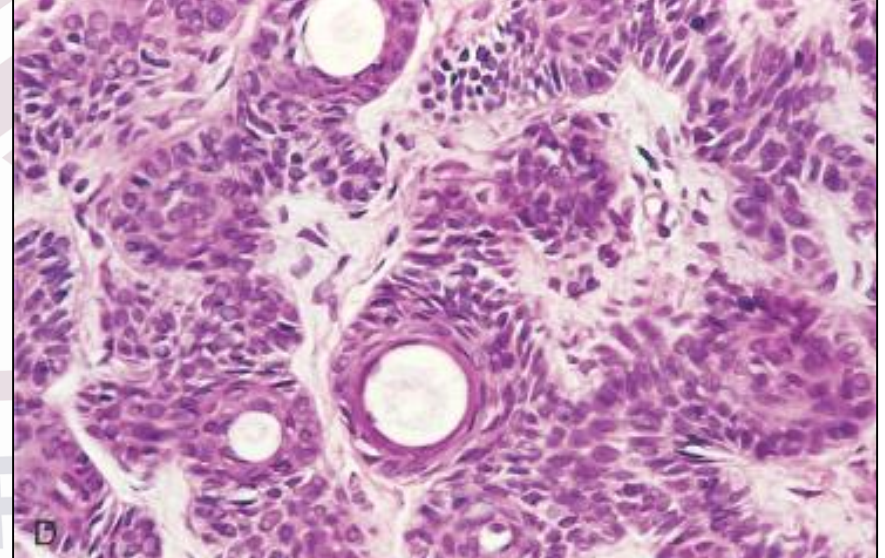
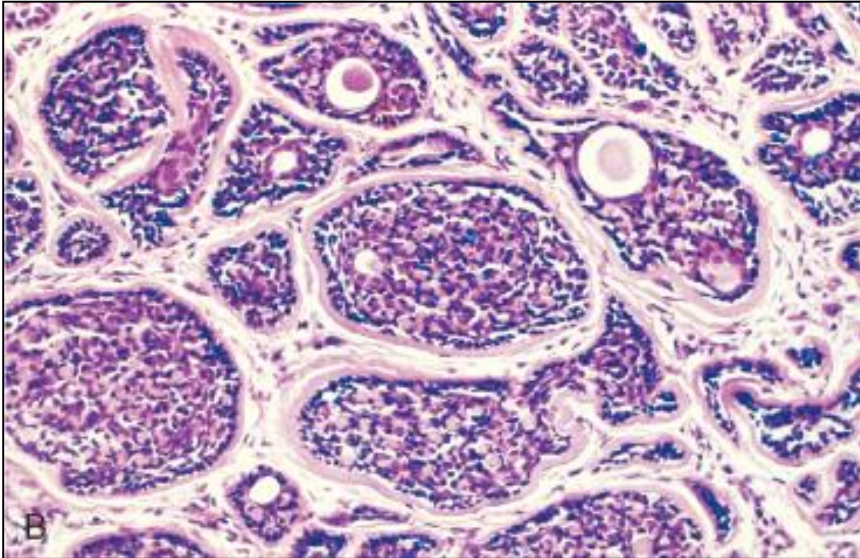
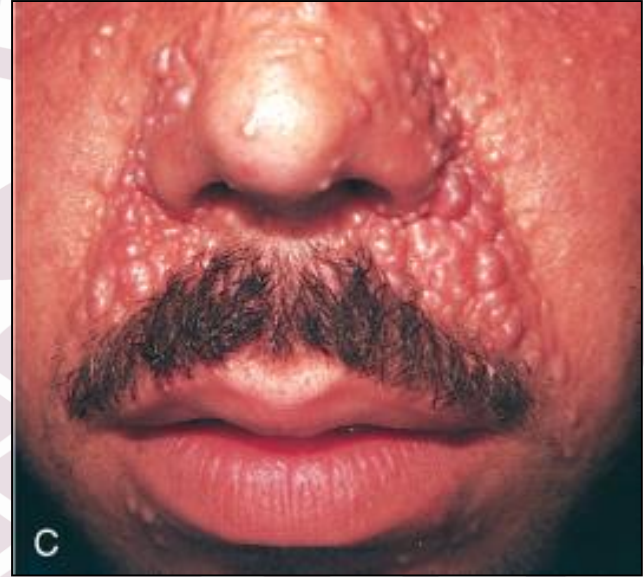
Ekrin porom (ekrin diferansiyasyon): el ayası ve ayak tabanları;

Silendrom (apokrin diferansiyasyon): alın ve saçlı deri (türban tümörü);

Siringom (ekrin diferansiyasyon): alt göz kapakları yakınında;

Trikoepitelyom (foliküler diferansiyasyon): şeffaf, kubbemsi papül. Yüz, saçlı deri, boyun, üst gövde. Multipl olduklarında otozomal dominant geçiş.

Deri Eki Tümörleri



TÜMÖRAL DERİ HASTALIKLARI

PREMALİGN ve MALİGN EPİDERMAL TÜMÖRLER

Aktinik Keratoz

Epidermiste invaziv tümör gelişmesinden önce meydana gelen bir seri progresif değişiklik →bu olaylar güneş ışığına kronik maruziyetin bir sonucu (=aktinik) olduğundan ve aşırı keratin yapımına yol açtığından (=keratoz), “aktinik keratoz” olarak adlandırılır.

En sık **açık deri renkli, yaşlı insanlarda** görülür.

Yüz, kollar, el sırtları en çok tutulan lokalizasyonlardır.

Dudaklarda benzer lezyonlar görülebilir = **aktinik keilit** (en sık alt dudak serbest kenar)

İyonizan **radasyon, hidrokarbonlar** ve **arsenik** benzer lezyonlara yol açabilir.

•Klinik

Genellikle <1cm; bej, kahve, kırmızımsı veya deri renginde, pürtüklü, dokunulduğunda zımpara hissi veren lezyonlar.

Bazı lezyonlarda çok yoğun keratin yapımı nedeniyle “deri boynuzu” (**korn kütane**) oluşumu görülür.

Aktinik Keratoz



PREMALİGN ve MALİGN EPİDERMAL TÜMÖRLER

Aktinik Keratoz

•Morfoloji

Epidermis alt katmanlarındaki **keratinositlerde sitolojik atipi;**
Diskeratotik hücreler; ileri derecede epidermal atrofi görülebilir.

Yüzeysel dermiste, kronik aktinik hasarın göstergesi olarak **‘solar elastoz’** vardır.

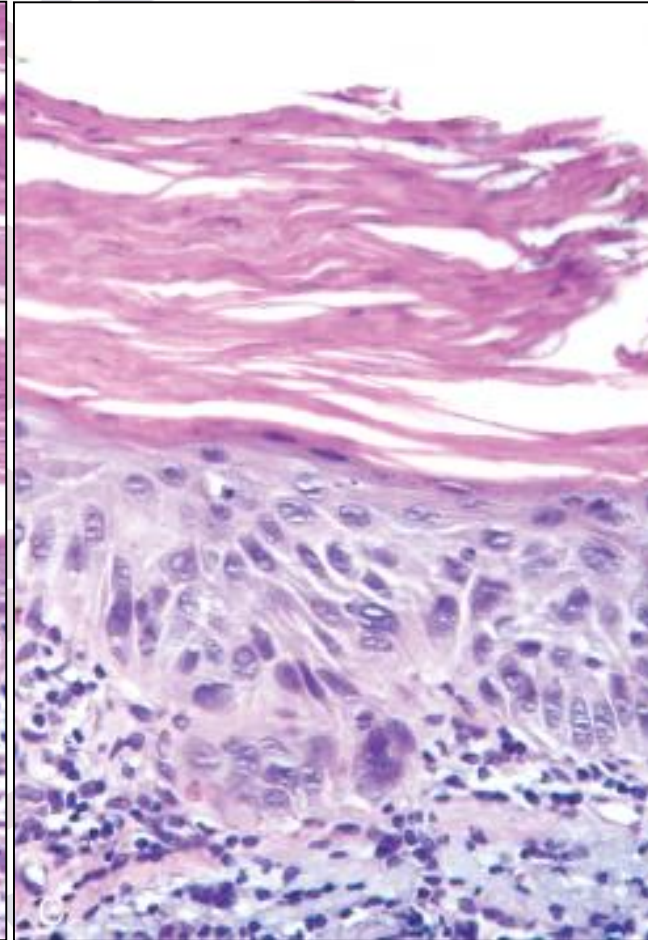
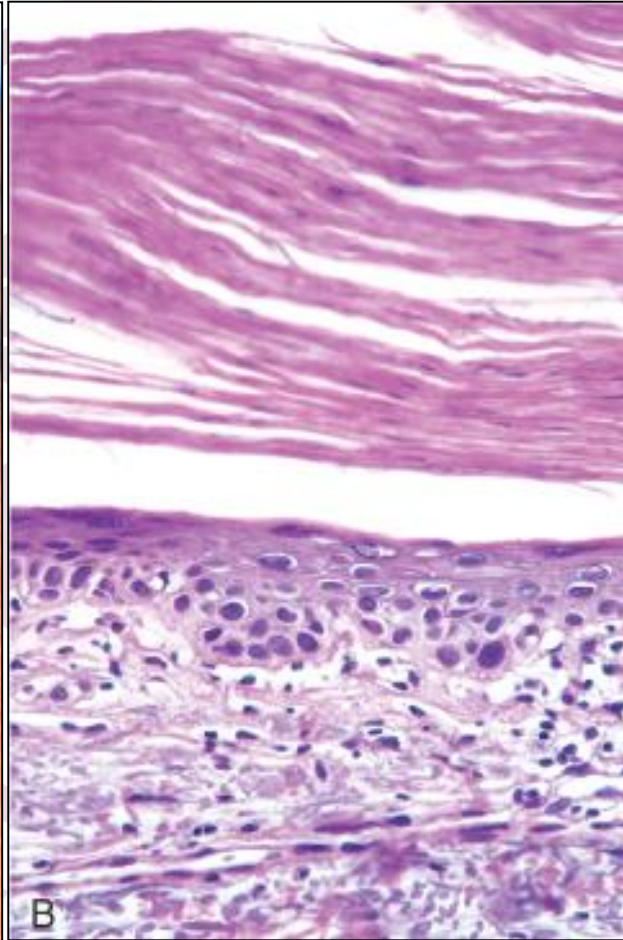
Keratin tabakası kalınlaşmıştır ve **‘parakeratoz’** görülür.

Aktinik keratozların bir süre sonra **invaziv skuamöz hücreli karsinoma (SCC)** dönüşüp dönüşmediği tartışmalıdır. Lezyonların çoğunun ‘stabil’ olduğu, hatta gerilediği (regresyon) düşünülmektedir.

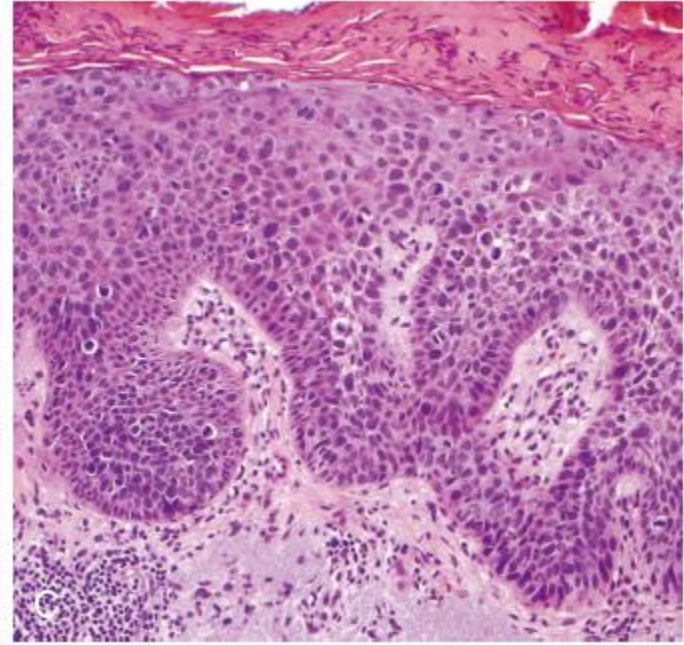
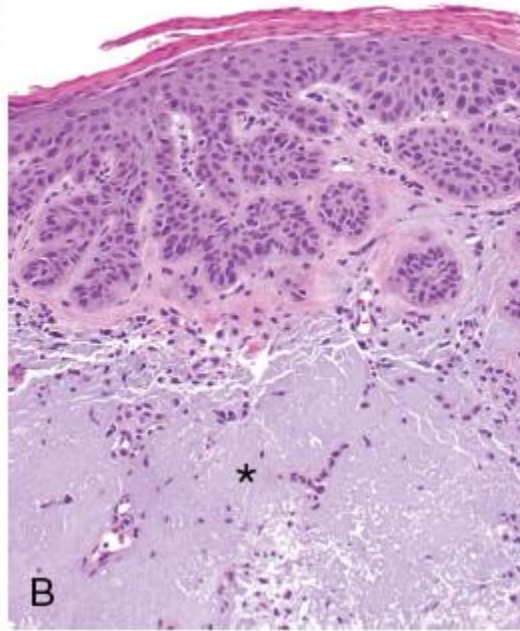
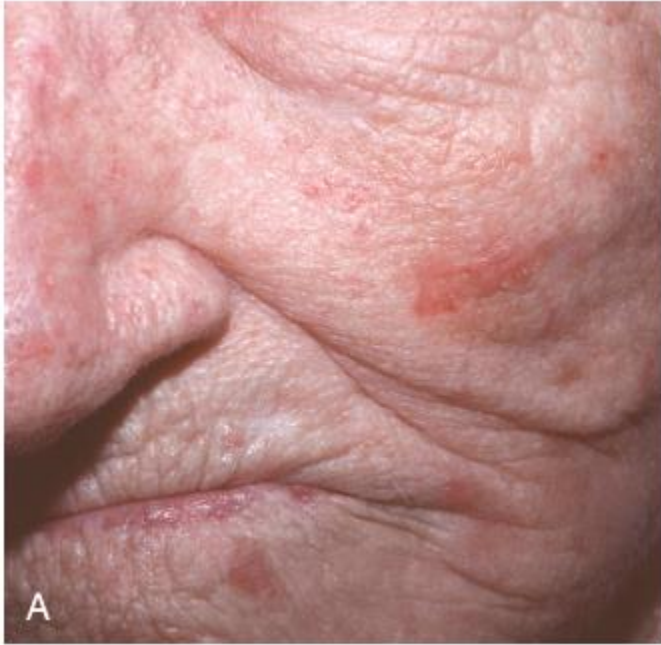
Aktinik keratozların tedavisini haklı kılacak düzeyde bir kısmında invaziv tümöre dönüşüm görülür.

Tedavide topikal kemoterapi (5-FU), topikal immünmodülatör (imiquimod), tanjansiyel (shave) eksizyon, kriyokoterizasyon kullanılır.

Aktinik Keratoz



Aktinik Keratoz



İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

In-Situ Skuamöz Hücreli Karsinom (Bowen Hastalığı)



PREMALİGN ve MALİGN EPİDERMAL TÜMÖRLER

Skvamöz Hücreli Karsinom (SCC)

- Sıklık: Yaşlı insanlarda, güneşe maruz kalan yerlerde 2. en sık görülen tümördür.**
- Lokalizasyon: Alt bacak lokalizasyonu dışında erkeklerde daha sık görülür.**
- Etyoloji: UV, endüstriyel karsinojenler (katranlar ve yağlar), kronik ülserler ve akıntılı osteomyelit, yanık skarları, arsenik (içme suyu) maruziyeti, iyonizan radyasyon ve ağız boşluğu için tütün kullanımı diğer predispozan faktörlerdir.**
- Patogenez:**
UV maruziyeti →**DNA hasarı ve lokal immünsüpresyon** yaratıcı etkisi (Langerhans hücresi üzerinden);
İmmüsüpresif tedavi; Kemoterapi ve Kseroderma pigmentozum hastalarında risk artmıştır.
Lokal immünsüpresyon →**HPV 5 ve 8** gibi onkojenik virüslerin etkisi?
UV →**pirimidin dimerleri oluşumu** →**gende onarılamayan hasar** ortaya çıkması →**p53 mutasyonu** (beyaz ırkta aktinik keratozlarda yüksek insidens).
HRAS aktive edici mutasyonları, **Notch reseptör** fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar →**transformasyon.**

PREMALİGN ve MALİGN EPİDERMAL TÜMÖRLER

Skvamöz Hücreli Karsinom (SCC)

•Morfoloji:

In-situ karsinomlar keskin sınırlı, kırmızı, pullanma gösteren plaklar.

İleri lezyonlarda **nodüler veya ülser, hiperkeratotik** bir görünüm.

Ağız mukozası lezyonları beyaz, kalınlaşma gösteren plak şeklinde = **lökoplazi**.

Aktinik keratozdan farklı olarak **keratinosit atipisi epidermin tüm katmanlarında** görülür.

Bazal membran aşıldığında →invaziv tümör. Diferansiyasyon derecesi değişken (iyi/orta/az diferansiye)

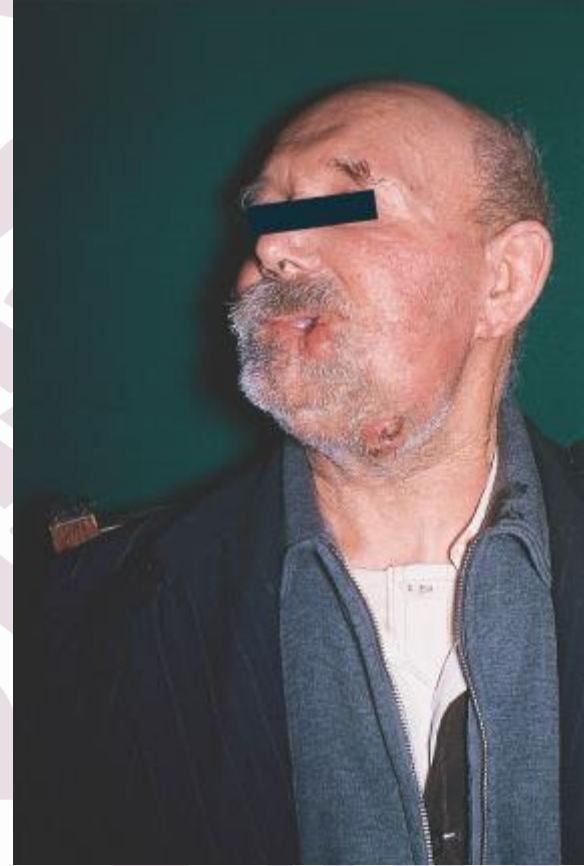
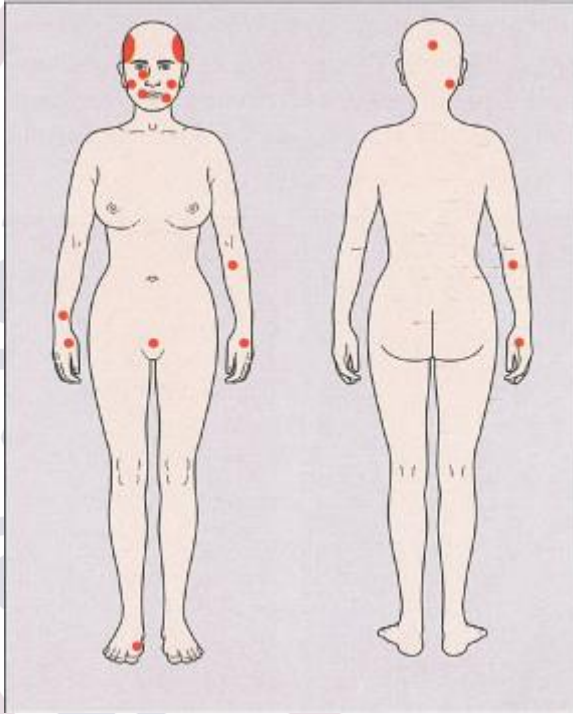
İyi diferansiye tümörlerde histopatolojik ayırıcı tanı = Keratoakantom

İyi diferansiye tümörler: Lobüller halinde poligonal skuamöz hücreler, bol keratinizasyon.

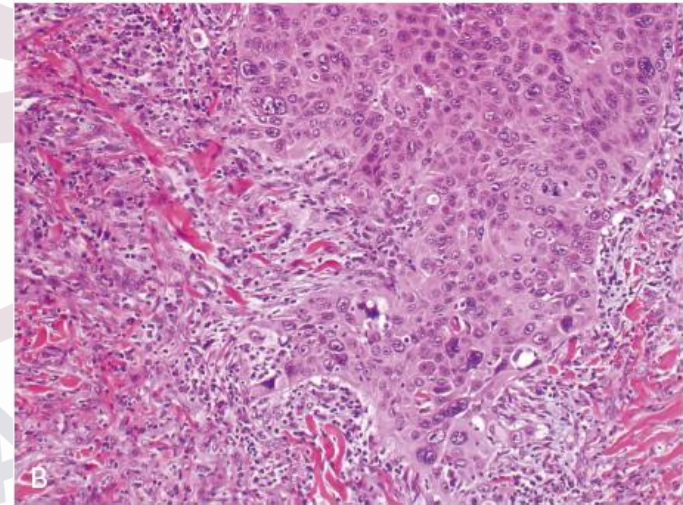
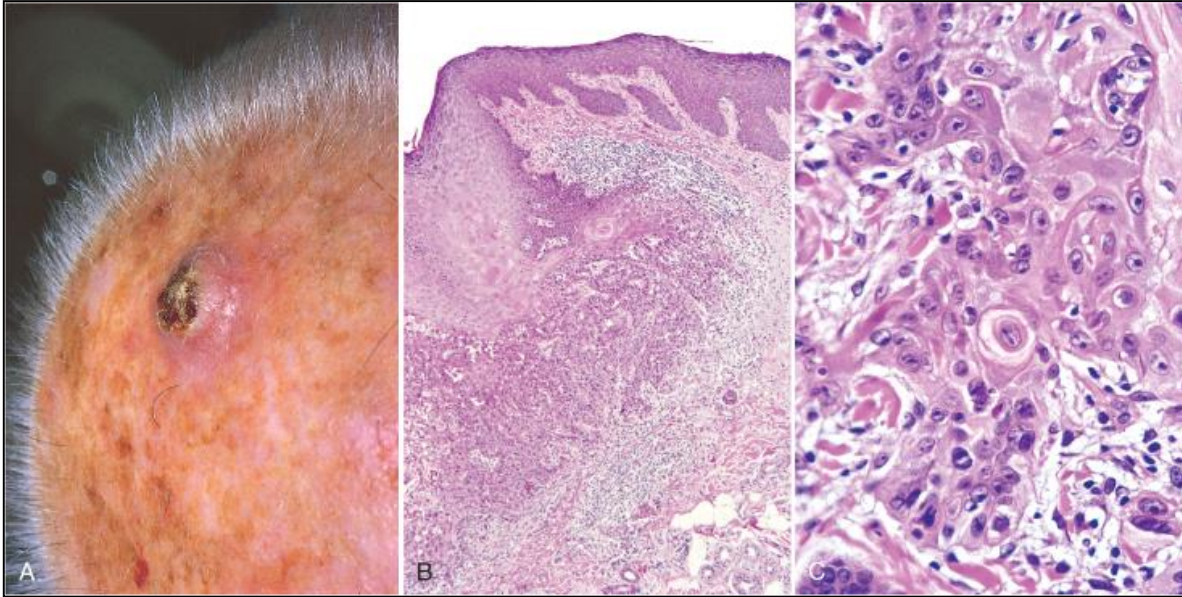
Az diferansiye tümörler: İleri derecede anaplastik hücreler, nekroz, tek hücre keratinizasyonu (=diskeratoz).

Genellikle erken aşamada kolay tedavi edilir. **<%5 vakada bölgesel LN met (+)**.

Skvamöz Hücreli Karsinom'un Sık Görüldüğü Lokalizasyonlar



Skvamöz Hücreli Karsinom



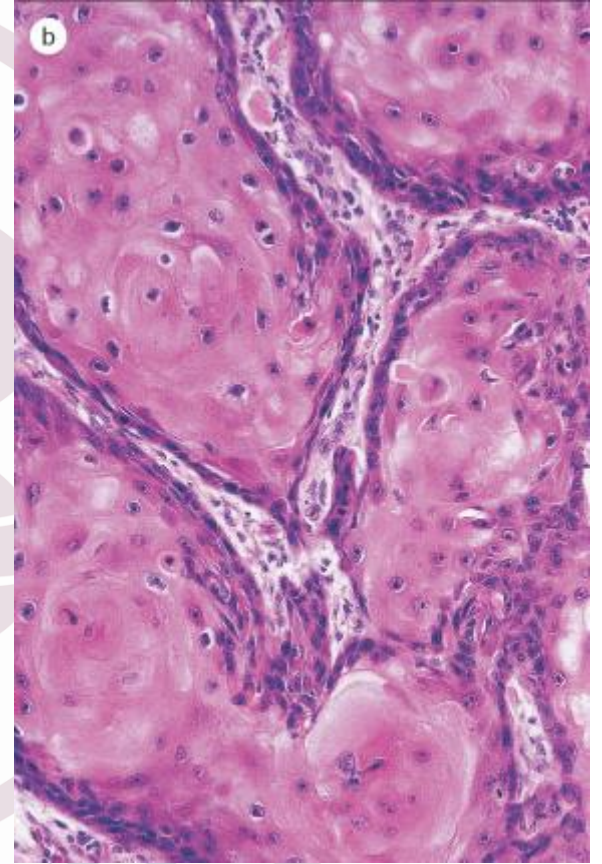
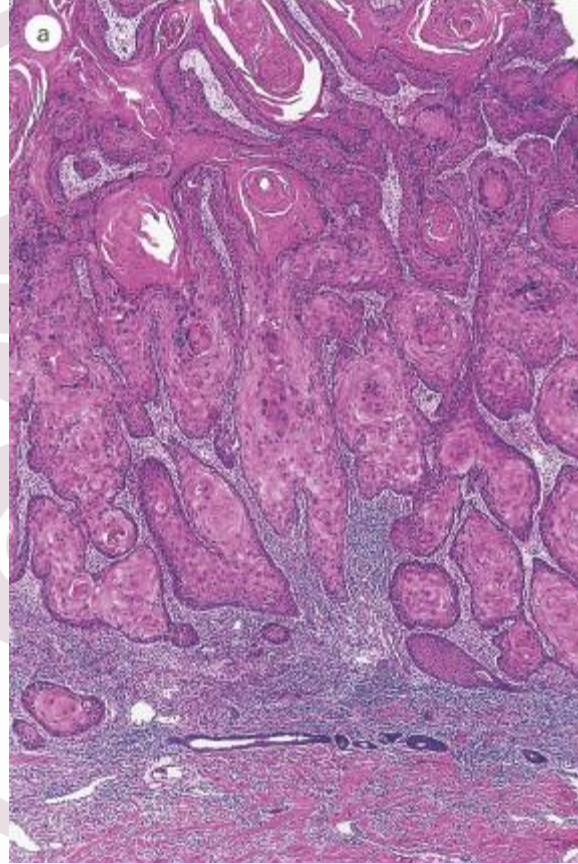
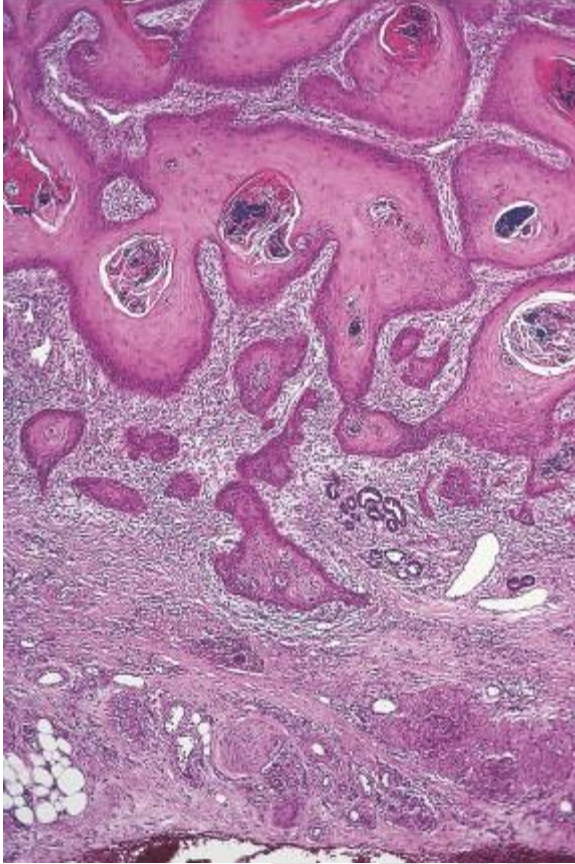
Skvamöz Hücreli Karsinom



Skvamöz Hücreli Karsinom



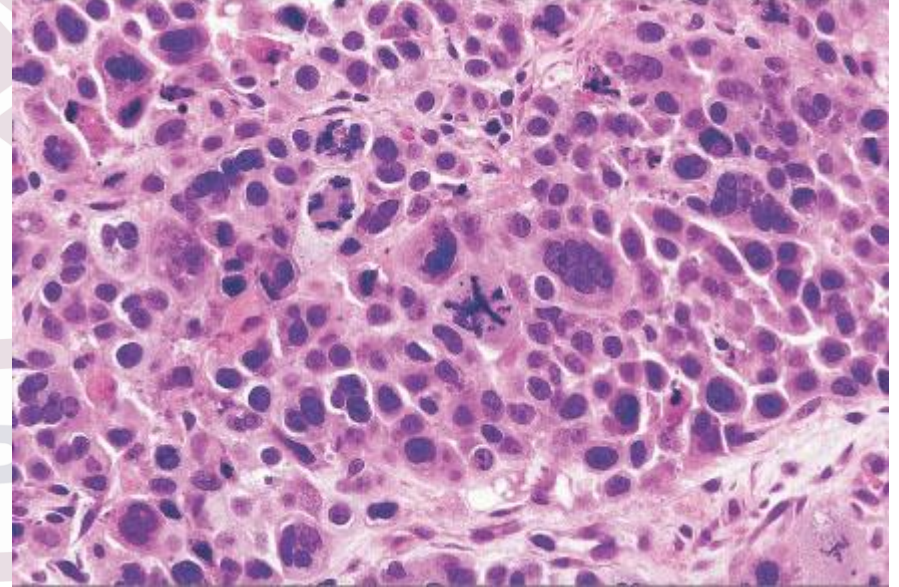
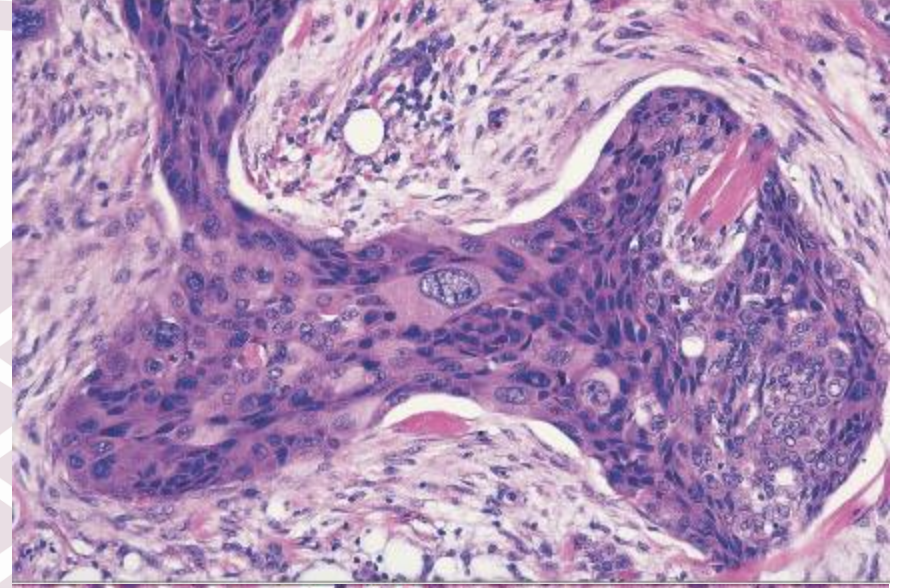
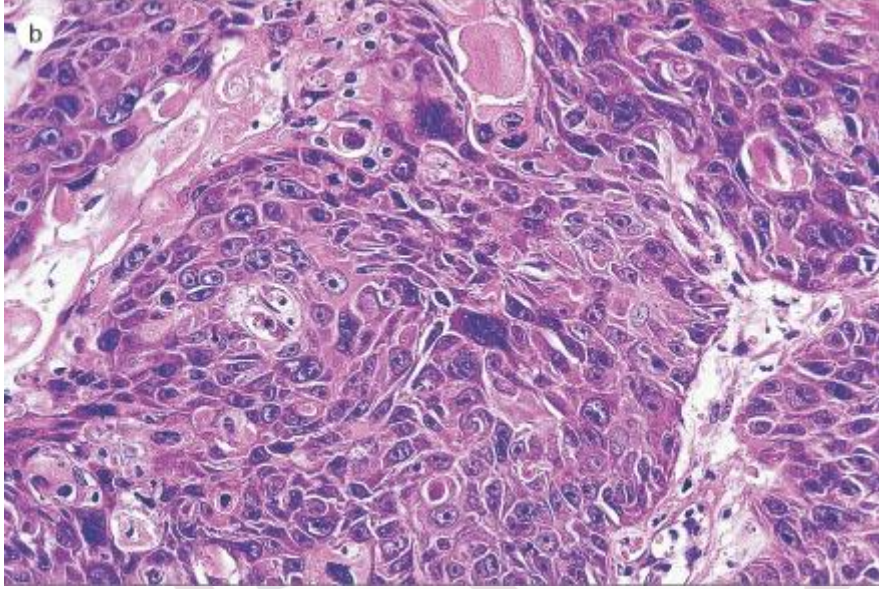
Skvamöz Hücreli Karsinom



İyi diferansiye

Skvamöz Hücreli Karsinom

Orta derecede diferansiye



Az diferansiye

PREMALİGN ve MALİGN EPİDERMAL TÜRÖRLER

Bazal Hücreli Karsinom (BCC)

Açık ten renkli yaşlı insanlarda, güneşe maruz kalan yerlerde 1. sıklıkta görülen tümör.

Yavaş büyüyen, nadiren metastaz yapan tümörlerdir.

İmmünsüpresyon ve DNA onarımına ilişkin hereditör defektler (**kseroderma pigmentozum**) olduğunda, BCC insidensi belirgin biçimde yükselir.

•Klinik

İncimsi papüller. Yüzeylerinde genellikle **telenjiyektaziler.**

Melanin içeren tümörler, nevüs veya melanoma benzerlik gösterebilir.

İleri dönemde lezyonlar ülser olur → ihmal edilen lezyonlarda derin lokal invazyon = ulcus rodens.

Yüzeyel BCC: oldukça sık görülen bir varyant; eritematöz, pigmentli olabilen bir plak şeklinde görülür. Melanomun erken aşamalarına benzeyebilir.

PREMALİGN ve MALİGN EPİDERMAL TÜMÖRLER

Bazal Hücreli Karsinom (BCC)

•Morfoloji

Tümör hücreleri normal epidermis bazal tabaka hücrelerine benzer.

Epidermis veya folikül epiteli bazal tabaka hücrelerine benzer hücrelerden kaynaklandığından →**mukozal yüzeylerde görülmez.**

En önemli iki patern: **Nodüler tip ve yüzeysel multifokal tip.**

Nodüler tip: Dermiste kordonlar veya kümeler halinde derin invazyon yapan, hiperkromatik çekirdekli, bazofilik küçük hücreler, bunları çevreleyen müsinoz matriks, stromada çok sayıda fibroblast ve lenfositler.

Tümör hücre grupları çevresinde **palisadik dizilim.**

Tümör hücre grupları ile stroma arasında ayrışmalar (**clefing**).

Yüzeysel multifokal tip: Epidermis ile ilişkili çok sayıda yüzeysel küçük odak.

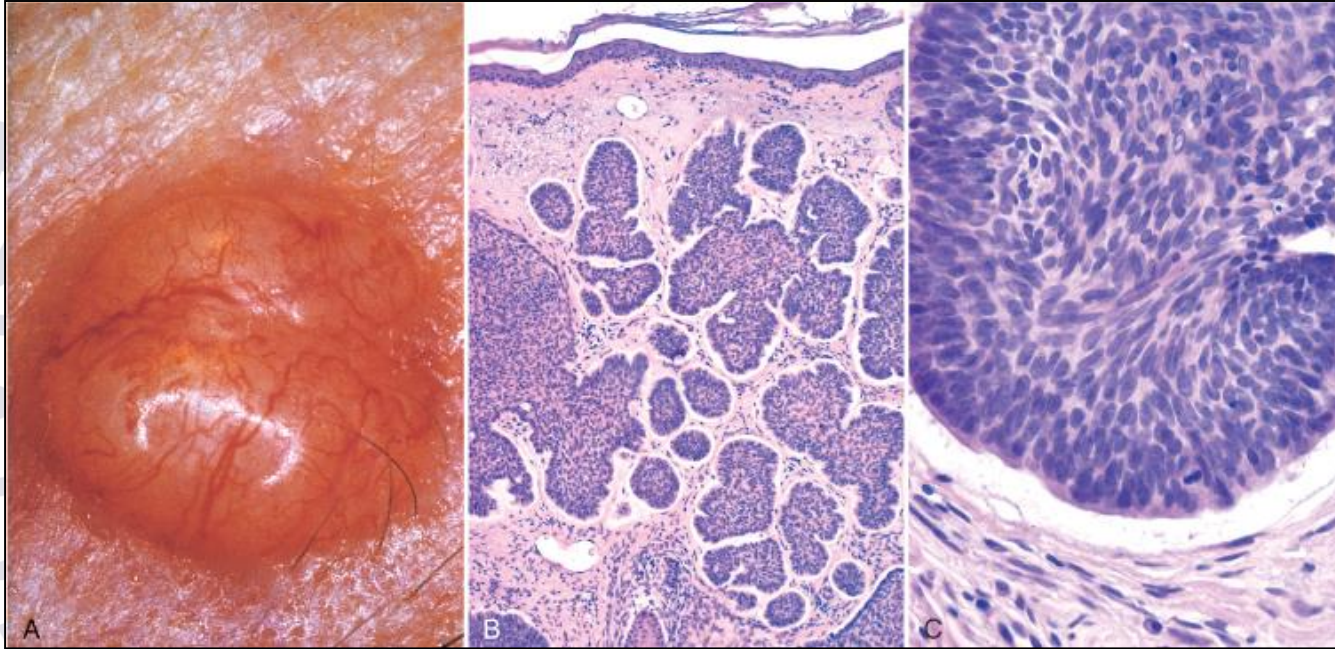
Sklerodermiform (morfeaform) tip sinsi ve derin invazyon yapması ile çok önemli.

Bazal Hücreli Karsinom



ANBUL TIP FAKÜLTESİ

Bazal Hücreli Karsinom



Bazal Hücreli Karsinom



Ülseratif tip

Bazal Hücreli Karsinom

Nodüler tip



Sklerodermiform (morfeaform) tip



Yüzeyel multifokal
tip

Bazal Hücreli Karsinom



Pigmentli tip

PREMALİGN ve MALİGN EPİDERMAL TÜMÖRLER

Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu

(=Bazal Hücreli Nevüs Sendromu, Gorlin Sendromu)

Hereditör, otozomal dominant geçişli İnsidens:1/56 000

Genç yaşta (<20) çok sayıda BCC gelişimi; kemikler, sinir sistemi, göz ve reproduktif organlarda anomaliler.

Eşlik eden tümörler: Medülloblastom, over fibromları, odontojenik keratokistler.

Bu hastalıkta rol oynayan mekanizmaların aydınlatılması sporadik BCC'lerde rol oynayan mekanizmaların anlaşılmasına olanak vermiş.

NBCCS geni **9q22.3'te lokalize PTCH geni.** =Hedgehog yolağında sinyal iletilisini düzenleyen bir tümör süpresör.

Drozofil'in gelişim geni olan "patched" in insandaki homologu.

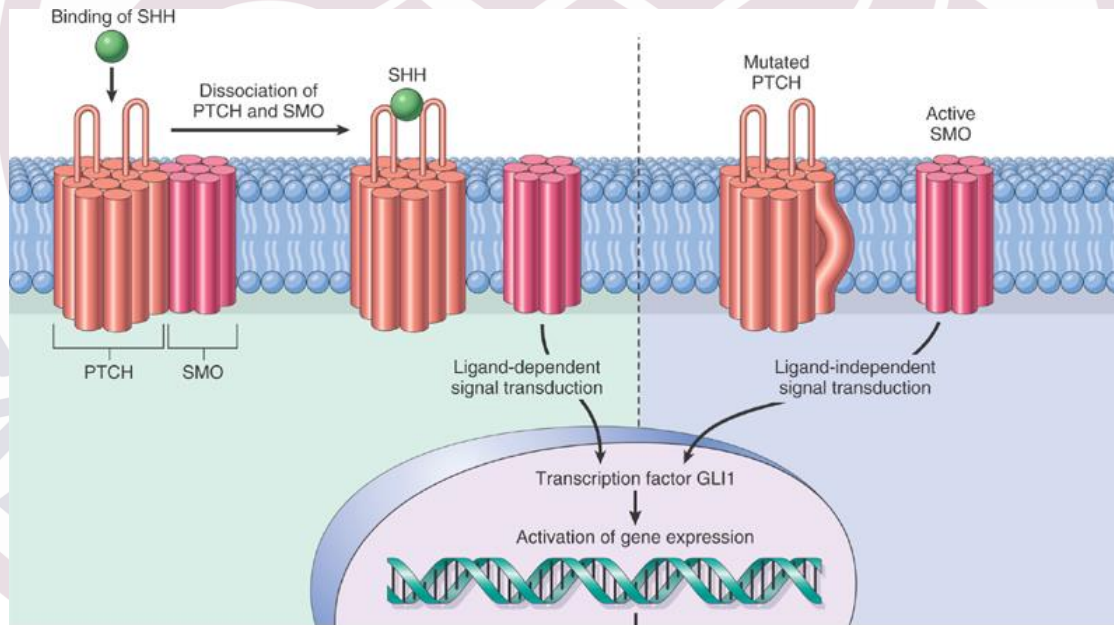
NBCCS'de BCC gelişimi Knudson'un "çift darbe" kuramına uygun: doğumda PTCH alellerinden birinde mütasyon (+); ikinci aleldeki mütasyon çevresel etmenlerin etkisiyle oluşur ve normal alelin inaktivasyonuna yol açar.

PREMALİGN ve MALİGN EPİDERMAL TÜMÖRLER

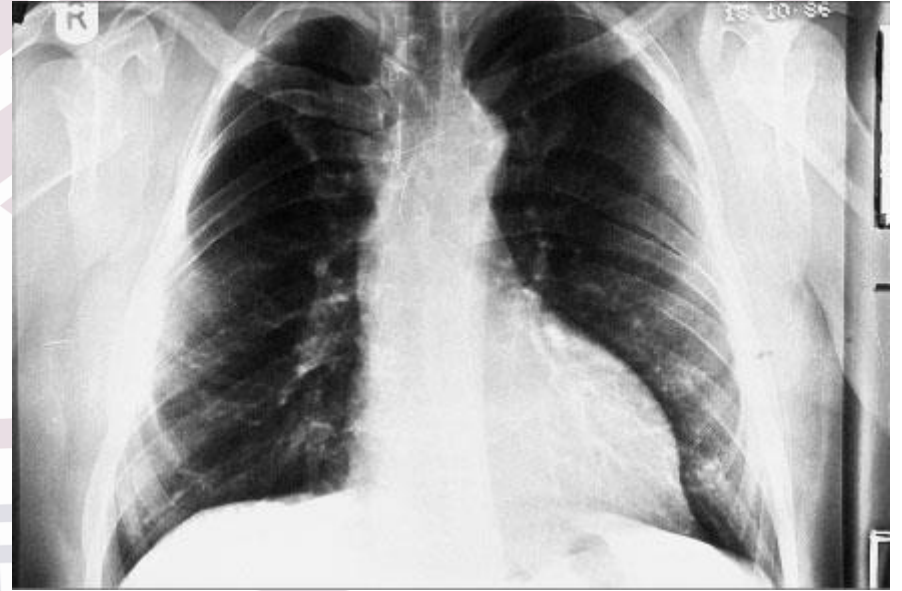
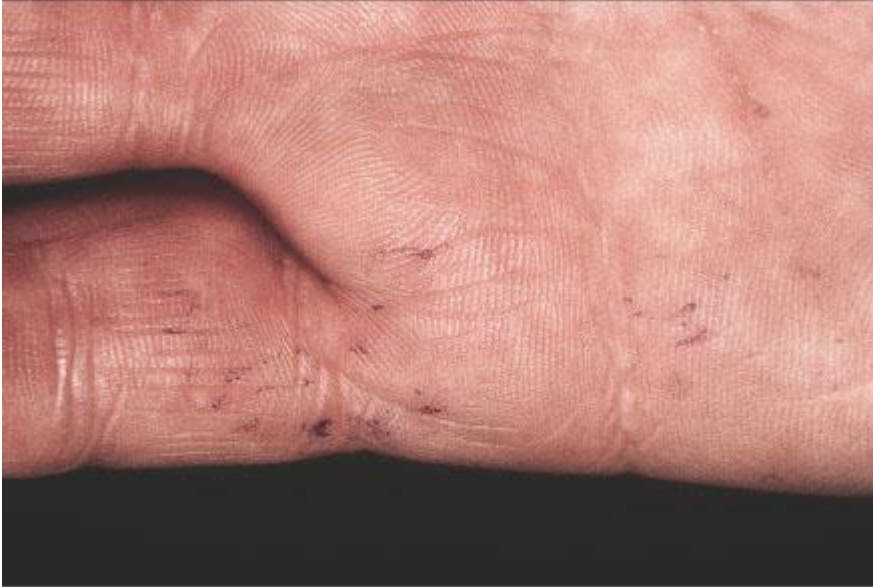
Sporadik BCC'lerde her iki alel çevresel etmenler etkisiyle inaktive olur.

Sporadik BCC'lerde %30 PTCH mutasyonları. Bunların 1/3'ü **UV hasarı için tipik sayılan C→T** değişimleri şeklinde

Sporadik BCC'lerde **%40-60'ında p53 mutasyonları**. Bunların %60'ında yine **"UV imzası" var.**



Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu (NBCCCS)



PREMALİGN ve MALİGN EPİDERMAL TÜMÖRLER

Merkel Hücreli Karsinom

Merkel hücreleri: **nöral krista** kökenli, filogenetik olarak alt düzey hayvanlarda **taktil fonksiyonları** olduğu düşünülen bir hücre.

Bu hücrelerden kaynaklanan, nadir, agresif seyirli bir neoplazi.

•Klinik

BCC benzeri ülserle nodül veya amelanotik melanom'a benzeyebilir.

Metastaz yapabilen, **potansiyel olarak letal** tümörler.

•Morfoloji

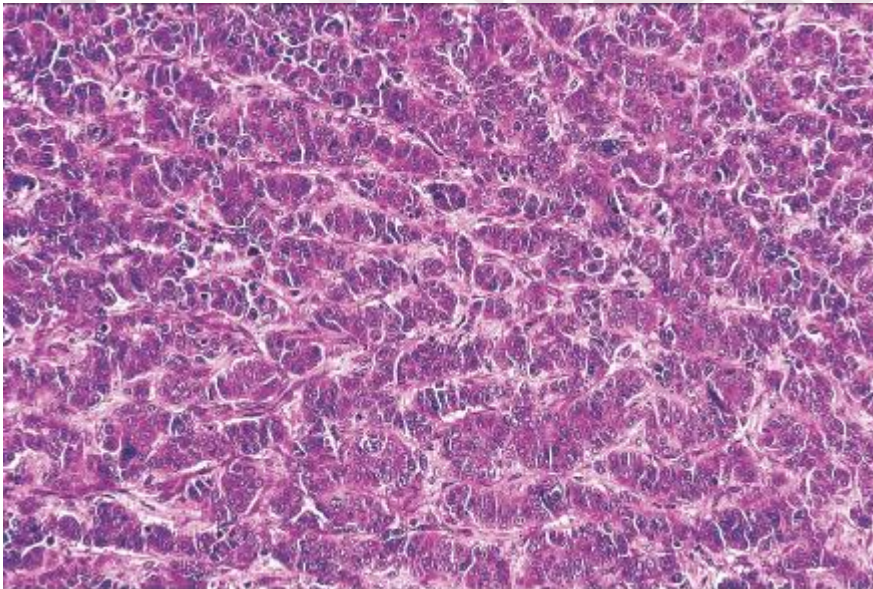
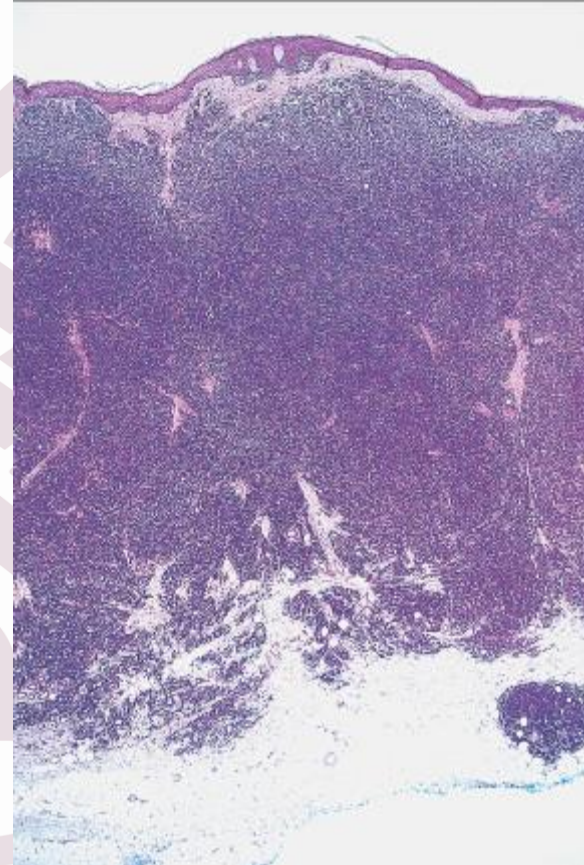
Küçük hücreli Akc karsinomu hücrelerine benzeyen, dar sitoplazmalı hücreler.

Epitelyal hücrelerle bazı özellikleri paylaşırlar: noktasal tarzda sitoplazmik **sitokeratin 20 (CK20) ekspresyonu**.

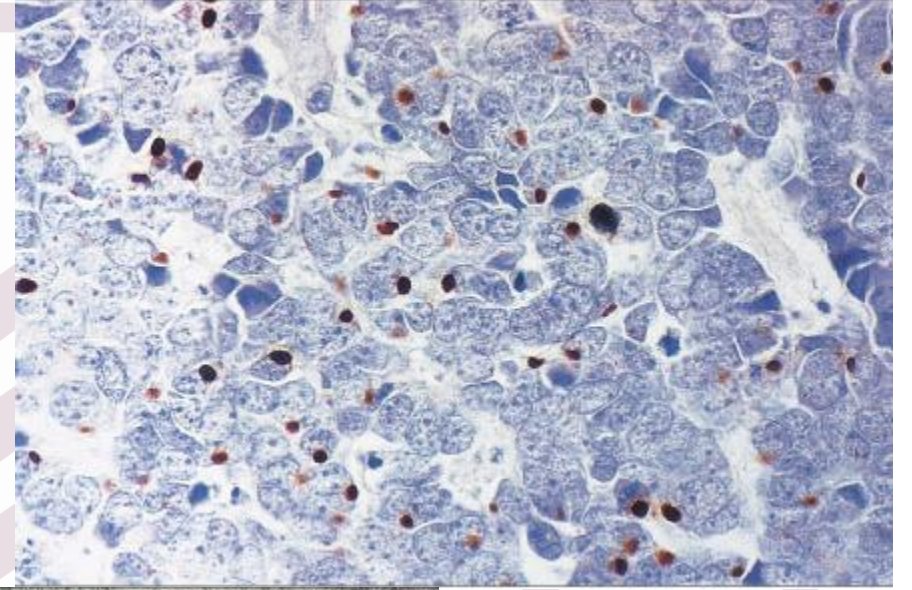
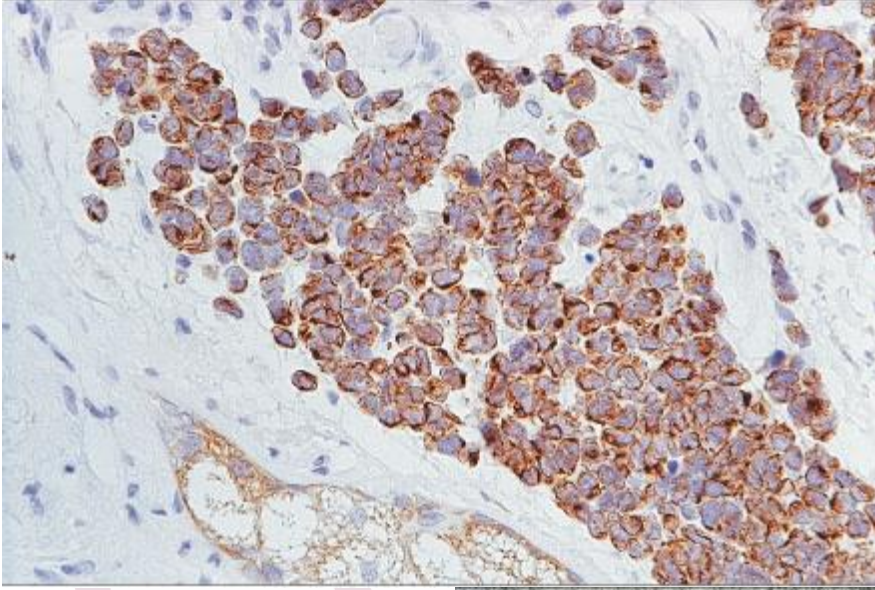
Hücre sitoplazmalarında nörosekretuar granüller bulunur.

Küçük hücreli karsinom metastazları ve lenfomalar ile ayırım gerekir.

Merkel Hücreli Karsinom



Merkel Hücreli Karsinom



TÜMÖRAL DERİ HASTALIKLARI MİGRATUAR HÜCRELERDEN KAYNAKLANAN LEZYON ve TÜMÖRLER

Epidermis ve dermis hücrelerinden kaynaklanan tümörler dışında başka organ sistemlerinden köken alan ve derinin mikroortamında özel bir yerleşme, bulunma (**homing**) kapasitesi olan hücrelerden (**Mast hücresi, Langerhans hücresi, lenfositler**) kaynaklanan tümörler de görülebilir.

Mastositoz

Nadir görülür. Bir 'spektrum' olarak düşünülmesi gerekir.

Deride ve bazen başka organlarda mast hücrelerinin proliferasyonu, sayıca artışı ile karakterizedir.

Geçmişte bir mast hücre hiperplazisi sanılmaktaydı.

Günümüzde ise **klonal bir proliferasyon** olduğu görüşü ağır basmakta.

Vakaların önemli bir kısmında **c-kit proto-onkogeninde aktive edici nokta mütasyonu** (D816V) içeren mast hücrelerinin klonal proliferasyonu söz konusudur.

Mütasyon → Mast hücreleri ve hematopoetik kök hücreler tarafından eksprese edilen bir reseptör tirozin kinaz'ın aktivasyonu → hücre proliferasyonu.

MİGRATUAR HÜCRELERDEN KAYNAKLANAN LEZYON ve TÜMÖRLER

Mastositoz

•Klinik Birkaç şekil

Urticaria pigmentosa: Mastositoz vakalarının >%50'si. Özellikle çocukluk çağında. Doğumdan kısa süre sonra ortaya çıkan, yuvarlak-oval, kırmızı-kahverengi, skuamsız papül ve plaklar.

Soliter mastositom: Bir veya birkaç, pembe-bej/kahverengi nodül. Üzerinde bül oluşumu görülebilir.

Sistemik mastositoz: Mast hücre hastalığı olanların %10'unda sistemik tutulum. Birçok organda (Karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf nodlarında) mast hücre infiltrasyonu görülür. Bu hastalar genellikle erişkindir. Prognoz bu hastalarda daha kötü.

Hücrelerin içerdiği histamin, heparin gibi vazoaktif aminlerin salınması semptomların nedenidir.

Darier belirtisi: Sürtünme ile ortaya çıkan kızarıklık ve ödem.

Dermografizm: Sivri bir cisim ile çizildiğinde deri yüzeyinde ürtiker benzeri iz kalması.

MİGRATUAR HÜCRELERDEN KAYNAKLANAN LEZYON ve TÜMÖRLER

Mastositoz

Sistemik hastalıkta: Bazı yiyecekler, sıcaklık değişimleri, bazı ilaçlar (morfin, kodein, aspirin) ile ortaya çıkan kaşıntı, flushing, burun akıntısı, nadiren heparinin antikoagülan etkisine bağlı GI veya burun kanaması, kemik ağrısı.

•Morfoloji

Urticaria pigmentosa: Yüzeysel dermiste küçük çaplı damarlar çevresinde iğsi veya yıldızsı şekilli mast hücre sayısında artış.

Soliter mastositom: Topluluk oluşturan, oval-yuvarlak şekilli mast hücreleri. Ödem, fibrozis ve eozinofiller eşlik edebilir.

Mast hücre granüllerini görmek amacıyla kullanılan boyalar: Giemsa veya Toluidin mavisi. Bunun dışında naftol-AS-D-kloroasetat esteraz, mast cell tryptase, CD117 (c-kit), CD63, CD68, ...

Mastositoz

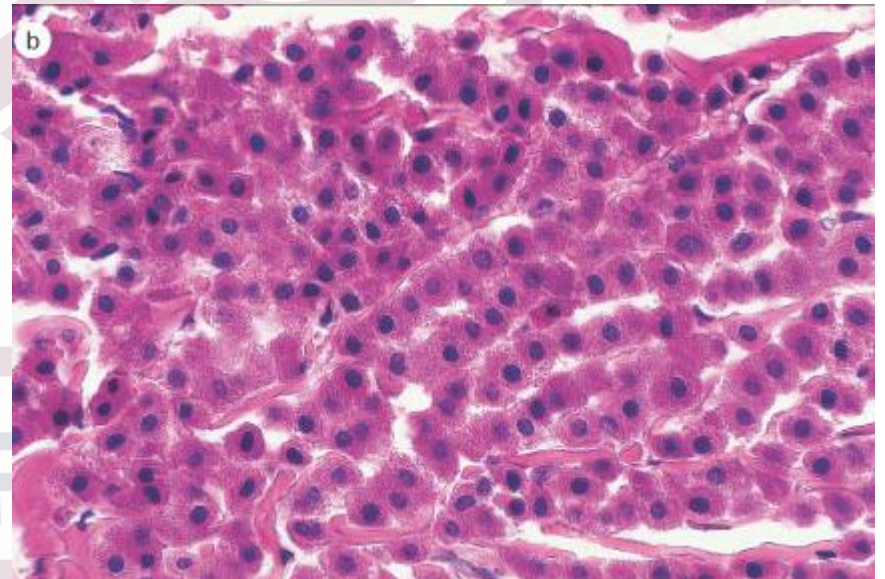
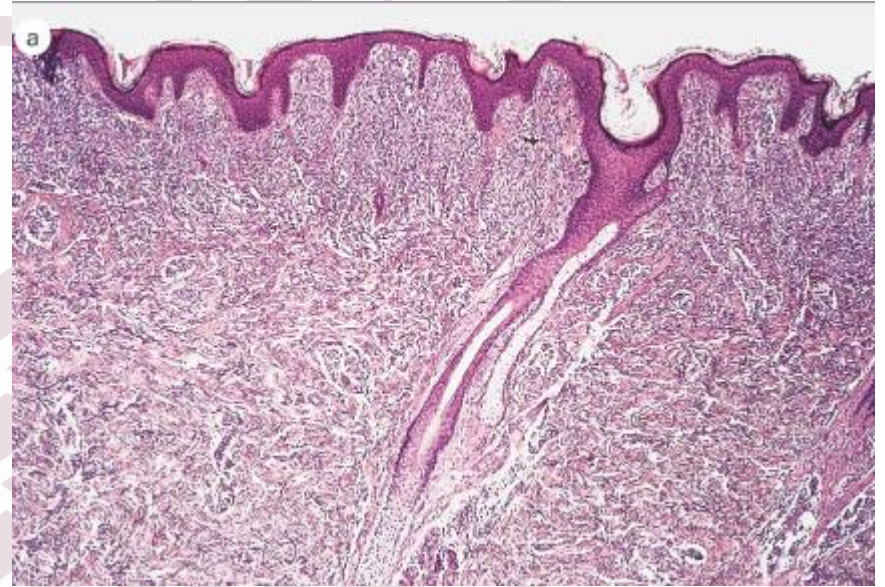


Urticaria pigmentosa

Mastositoz



Soliter mastositom



MİGRATUAR HÜCRELERDEN KAYNAKLANAN LEZYON ve TUMÖRLER

Langerhans Hücreli Histiositoz

Geçmişte “**Histiositozis X**” olarak bilinen hastalık. Birçok organ sistemini tutabilir.

•Klinik

Deride birçok formda görülebilir: **soliter veya multipl lezyonlar.**

Papül veya nodüller, skuamlanma gösteren **eritematöz plaklar ...**

•Morfoloji

Çeşitli histolojik paternler:

+Diffüz dermal infiltrasyon: yuvarlak-oval hücreler, soluk pembe sitoplazma, çentikli (reniform) çekirdek.

+Granülom benzeri küçük dermal agregatlar.

+Köpüksü sitoplazmalı, ksantom hücresi benzeri hücre infiltrasyonu.

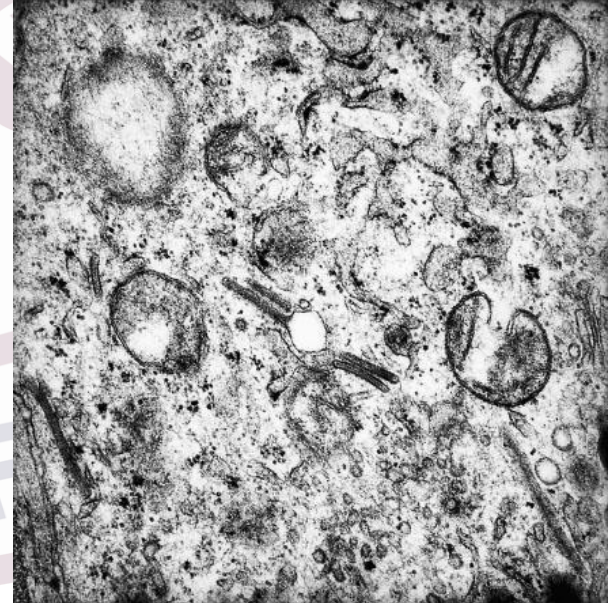
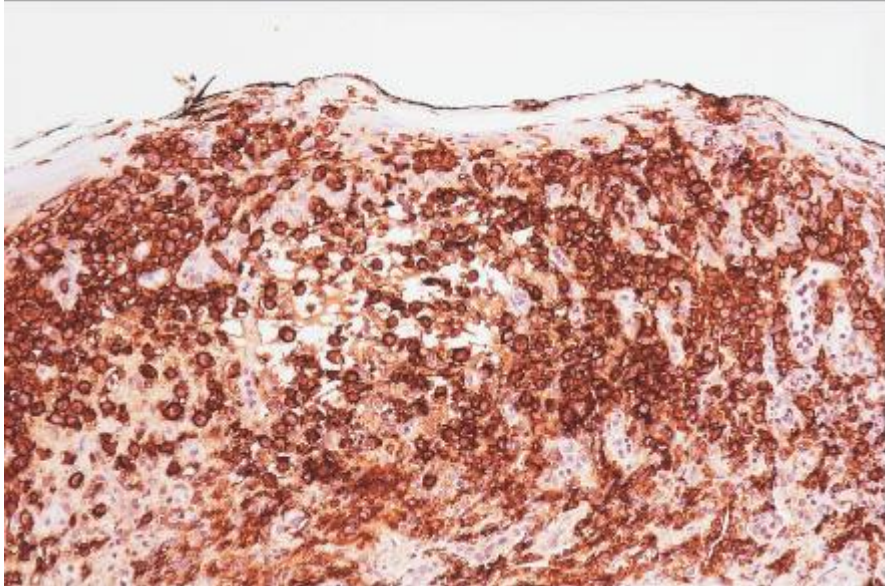
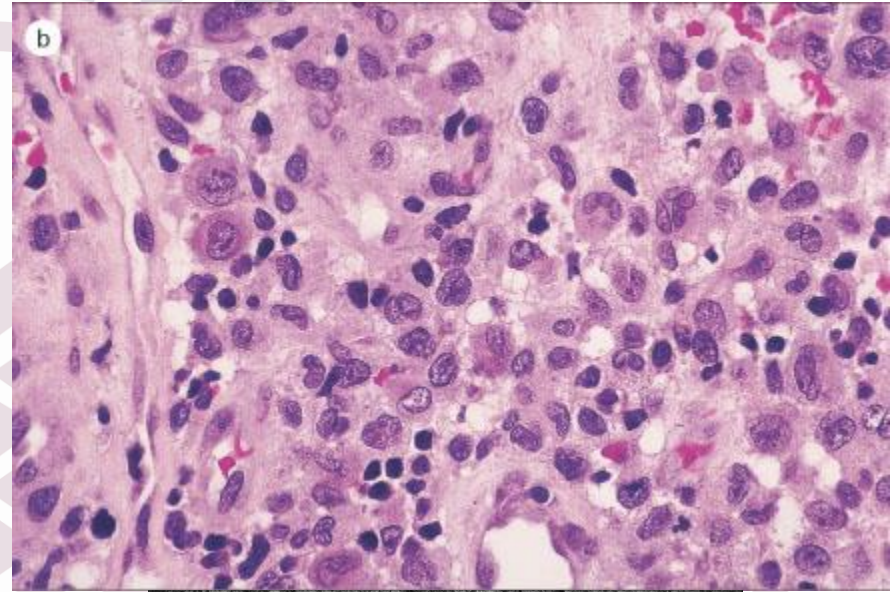
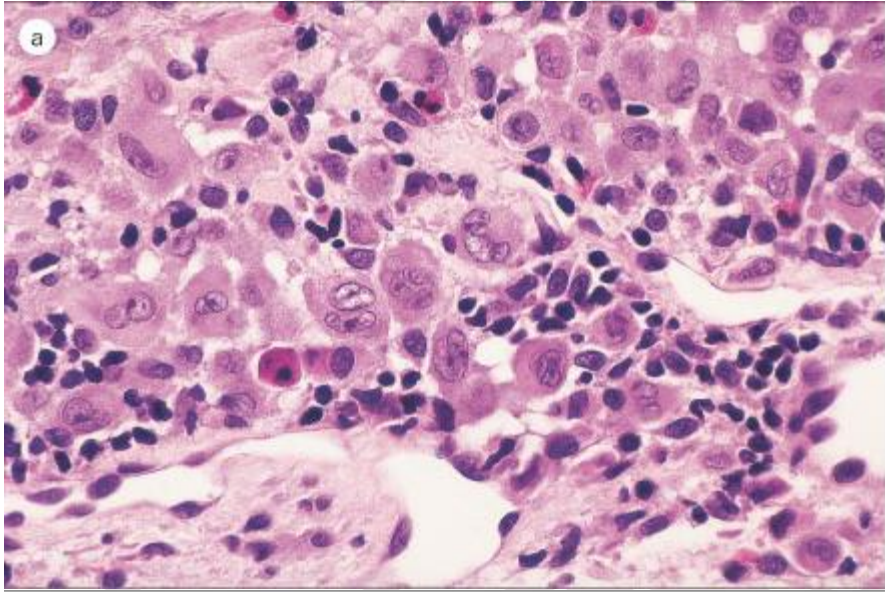
Eozinofil polimorflar özellikle diffüz dermal infiltrasyona eşlik eder.

Langerhans hücresi tarafından eksprese edilen antijenler (**CD1a, Langerin**) veya EM ile spesifik organellerin (**Birbeck granülleri**) gösterilmesi.

Langerhans Hücreli Histiyositoz



Langerhans Hücreli Histiyositoz



MİGRATUAR HÜCRELERDEN KAYNAKLANAN LEZYON ve TÜMÖRLER

Derinin Primer Lenfoproliferatif Hastalıkları

Ekstranodal lenfomalar 1. GI traktus

2. Deri

Tanı konduğunda deri dışı tutulumu ait bulgu olmamalı.

Primer kütane formların bezer **sistemik lenfomalardan** tamamen **ayrı bir davranışı ve prognozu** var. Bu nedenle farklı tedavi yaklaşımı gerekli.

Avrupa'da primer kütane lenfomalar ~%75-80 T hücreli

~%20-25 B hücreli

Primer kütane T hücreli lenfomalar (CTCL)

>%90=MF+Sézary Sendromu+CD30(+) kütane lenfoproliferatif hastalıklar.

MİGRATUAR HÜCRELERDEN KAYNAKLANAN LEZYON ve TÜMÖRLER

Mikozis Fungoides (MF)

Tüm primer deri lenfomaları içinde ~%50

CTCL içinde en sık 1. grup ~%60

Nadiren çocuk ve adolesanlar, genellikle >40 yaş E:K=1.6-2.0:1

Patch-plak-tümör evreleri Genellikle yavaş ilerleme

İleri dönemde lenf nodu ve/veya organ tutulumu görülebilir.

•Klinik

Pullanma gösteren, kırmızı-kahverenkli yama (patch) lezyonlar;

Pullanma gösteren kabarık (infiltré) plaklar; fungoid nodüller.

Egzema benzeri lezyonlar hastalığın ilk dönemlerinde görülür. Kabarık, eritemli, infiltré, düzensiz sınırlı plaklar daha ileri dönemde ortaya çıkar. Bazen nodül ve plaklar ülser olabilir.

Lezyonlar başlıca gövde (güneş ışınlarına kapalı bölgeler), ekstremiteler, yüz ve saç deride görülebilir.

Bazen hastalarda deride diffüz eritem ve skuamlanma (eritrodermi) ve kanda Sézary hücreleri görülebilir.

MİGRATUAR HÜCRELERDEN KAYNAKLANAN LEZYON ve TÜMÖRLER

Mikozis Fungoides (MF)

•Morfoloji

Tümöral hücreler CD4(+), CLA(+) çekirdeği girintili-çıkıntılı (serebriform) Sézary-Lutzner hücreleridir.

Bu hücreler, epidermis bazal tabakada/içinde tek tek veya gruplar halinde (**Pautrier mikroabseleri**) veya papiller dermiste bant tarzında bir zonda görülür. Hücrelerin epidermis için özel afinitesi = **epidermotropizm**.

Patch/plak aşamasında epidermotropizm daha sıktır.

Nodül/tümör aşamasında epidermotropizm azalır ve diffüz dermal infiltrasyon ortaya çıkar.

Tümöral hücrelerde **klonal TCR gen yeniden düzenlenmesi** saptanır.

Tedavide topikal steroidler, sitostatikler, UV ışığı (P+UVA, dar band UVB) ve UV ışığı+immünmodülatörler başlıca seçeneklerdir. İleri aşamalarda (lenf nodu ve organ tutulumu) sistemik kemoterapi denenebilir. Ancak başarı şansı azdır.

Prognoz **erken lezyonlarda** ve vücut **yüzeyi tutulumu az** olduğunda çok iyidir.

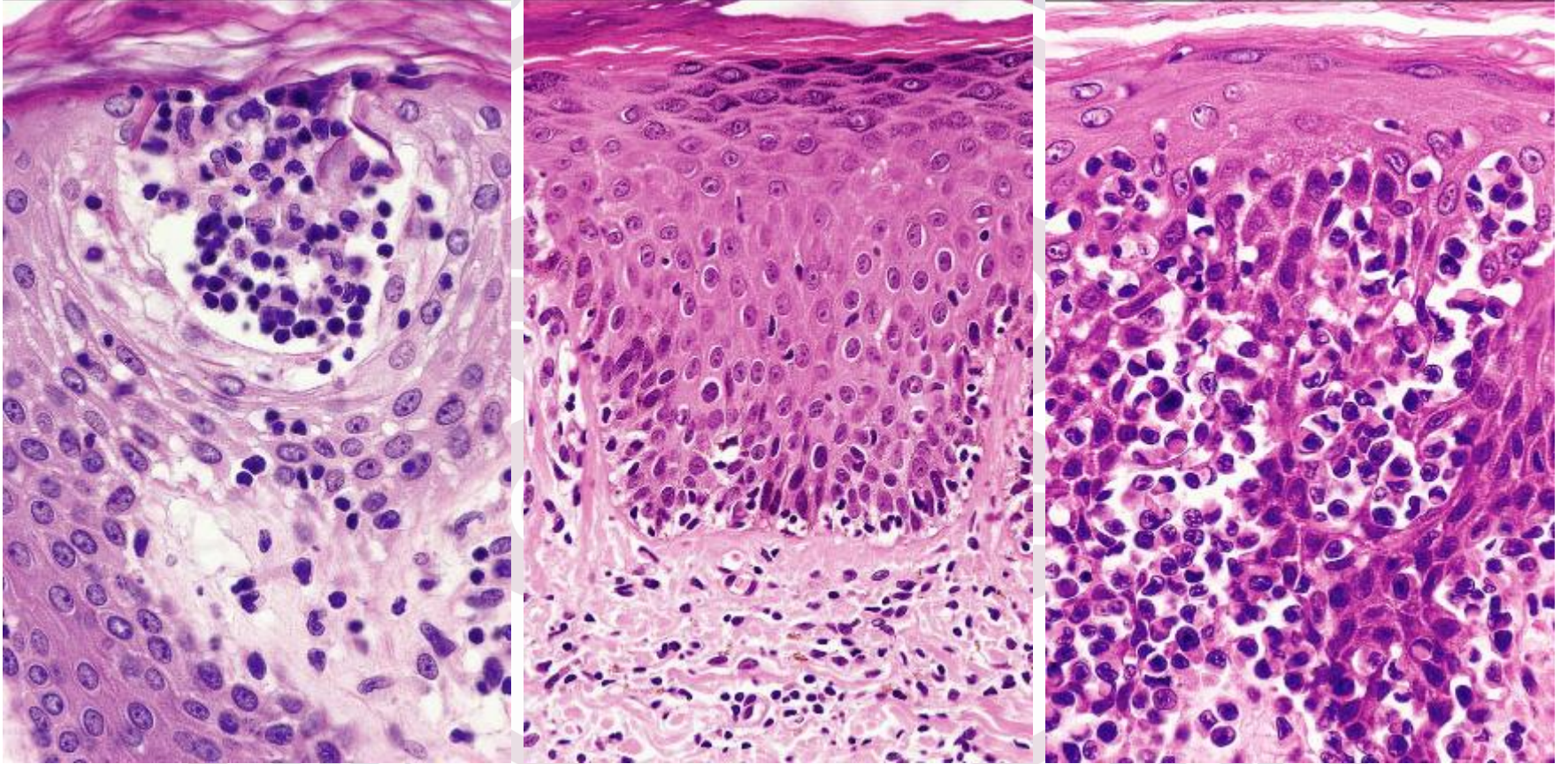
Primer Deri Lenfoması Sınıflamaları 2005-2008

WHO-EORTC 2005 Primer Deri Lenfomaları Sınıflaması	WHO 2008 Sınıflaması
<p>T ve NK Hücreli Deri Lenfomaları</p> <ul style="list-style-type: none">•Mikozis Fungoides•Sézary Sendromu•Erişkinlerin T hücreli lösemi/lenfoması•Primer kütane CD30(+) lenfoproliferatif hastalıklar<ul style="list-style-type: none">▫Lenfomatoid papüloz▫Primer kütane anaplastik büyük hücreli lenfoma•Subkutan pannikülit benzeri T Hücreli lenfoma•Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip•Primer kütane CD8(+) agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma•Kütane γ/δ T hücreli lenfoma•Primer kütane CD4(+) küçük/orta boyutlu pleomorfik T hücreli lenfoma <p>B Hücreli Deri Lenfomaları</p> <ul style="list-style-type: none">•Primer kütane marjinal zon B hücreli lenfoma•Primer kütane follikül merkez lenfoması•Primer kütane diffüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi•İntravasküler büyük B hücreli lenfoma <p>Prekürsör Hematolojik Neoplazi</p> <ul style="list-style-type: none">•CD4(+)/CD56(+) hematodermik neoplazi (Blastik NK hücreli lenfoma)	<p>Matür T ve NK Hücreli Neoplaziler</p> <ul style="list-style-type: none">•Mikozis Fungoides•Sézary Sendromu•Erişkinlerin T hücreli lösemi/lenfoması•Primer kütane CD30(+) lenfoproliferatif hastalıklar<ul style="list-style-type: none">▫Lenfomatoid papüloz▫Primer kütane anaplastik büyük hücreli lenfoma•Subkutan pannikülit benzeri T Hücreli lenfoma•Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip•Primer kütane CD8(+) agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma•Primer kütane γ/δ T hücreli lenfoma•Primer kütane CD4(+) küçük/orta T hücreli lenfoma <p>Matür B Hücreli Neoplaziler</p> <ul style="list-style-type: none">•Mukoza asosiye lenfoid dokunun ekstranodal marjinal zon lenfoması (MALT ly)•Primer kütane follikül merkez lenfoması•Primer kütane diffüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi•İntravasküler büyük B hücreli lenfoma <p>Akut Miyeloid Lösemi (AML) ve ilişkili Prekürsör Neoplaziler</p> <ul style="list-style-type: none">•Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi

Mikozis Fungoides



Mikozis Fungoides



MİGRATUAR HÜCRELERDEN KAYNAKLANAN LEZYON ve TÜMÖRLER

Primer Kütane CD30(+) Lenfoproliferatif Hastalıklar

Tüm primer deri lenfomaları içinde ~%20

CTCL içinde en sık 2. grup ~%30

+Primer kütane anaplastik büyük hücreli lenfoma (C-ALCL)

+Lenfomatoid papüloz (LyP)

+Borderline vakalar

C-ALCL – LyP bir **spektrum**: sadece histopatolojik kriterlere dayanılarak spektrumun uçları arasında ayırım yapılamaz.

Klinik görünüm ve hastalığın seyri primer öneme sahip.

Borderline vakalar: klinikopatolojik korelasyona rağmen LyP ile C-ALCL arasında ayırım yapılamayan vakalar.

Uzun süreli klinik gözlemin ayırımı sağlaması beklenir.

MİGRATUAR HÜCRELERDEN KAYNAKLANAN LEZYON ve TÜRÖRLER

Primer Kütane CD30(+) Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Erişkinler E:K=2-3:1

•Klinik

Çoğu hastada **soliter veya lokalize nodül veya tümörler, bazen papüller.**

Ülserasyon sık. %20 hastada multifokal lezyonlar.

Parsiyel veya tam **regresyon** görülebilir.

•Morfoloji

Diffüz, non-epidermotropik koheziv topluluklar halinde tümör hücreleri.

Anaplastik, pleomorfik veya immünoblastik morfoloji.

Aktive CD4(+) T hücre fenotipi. Tümör hücreleri **>%75 CD30(+).**

ALK-1 ekspresyonu görülmez ≠ Sistemik ALCL

Çoğu vakada T hücre reseptör genlerinde klonal yeniden düzenlenme (+)

t(2;5) (p23;q35) ve varyantları C-ALCL'de yok/çok nadir.

Prognoz iyi. Hastalık ilişkili **10 yıllık sağkalm >%90**

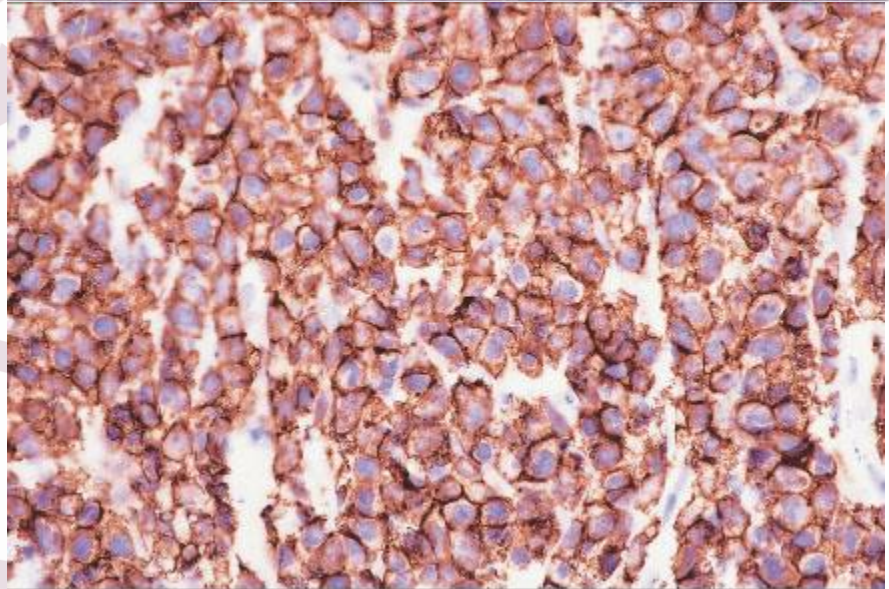
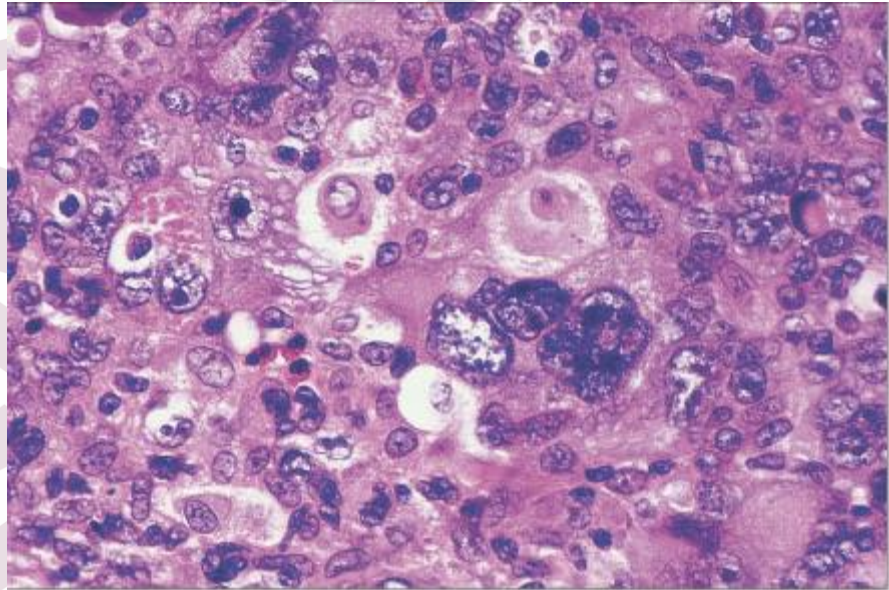
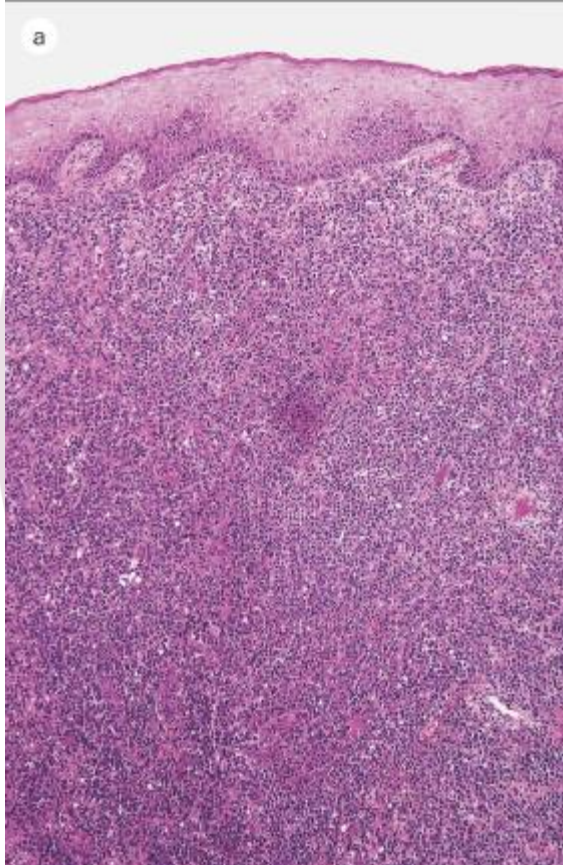
Multifokal lezyon ve sadece bölgesel LN tutulumu olan hastalarda da prognoz iyi.

ANBUL ÜNİVERSİTESİ



ANBUL TIP FAKÜLTESİ

BUL ÜNİVERSİTESİ



MİGRATUAR HÜCRELERDEN KAYNAKLANAN LEZYON ve TÜRÖRLER

Lenfomatoid Papöloz (LyP)

Mediyan yaş: 45; çocuklarda bile görülebilir E:K=1.5:1

•Klinik

Gövde ve ekstremitelerde farklı gelişme evrelerinde **papüler, papülonekrotik ve/veya nodüler** lezyonlar. **Bir lezyon 3-12 hafta arasında yüzeysel skar bırakarak kaybolur.** Hastalık süresi: birkaç ay-40 yıl.

~%20 hastada LyP öncesi, eş zamanlı veya sonrasında başka bir lenfoma (MF, C-ALCL veya Hodgkin hastalığı).

•Morfoloji

Histoloji çok değişken. Biyopsi yapılan lezyonun yaşı önemli.

Tip A, B ve C Örtüşen özellikler. **Tip A ve C'de büyük CD30(+)** hücreler.

Tip B: <%10 vaka MF'e benzer; küçük atipik hücrelerin epidermotropizm gösteren infiltrasyonu

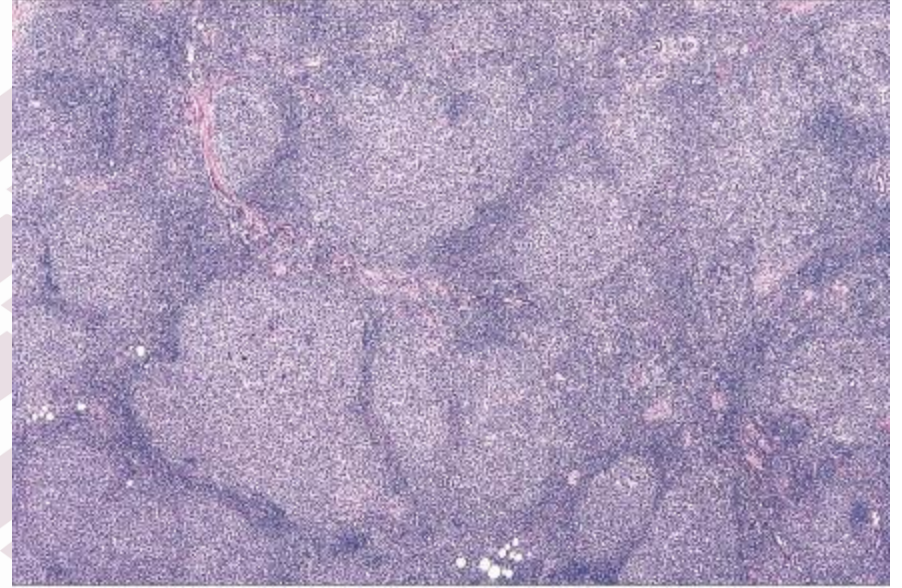
t(2;5) (p23;q35) görülmez. %60-70 vakada LyP lezyonlarında T hücre reseptör genlerinde klonal yeniden düzenlenme.

Prognoz çok iyi. 118 hasta Mediyan izleme 77 ay. 5 hastada (%4) sistemik lenfoma gelişimi ve 2 hastada (%2) ölüm görölmüş.

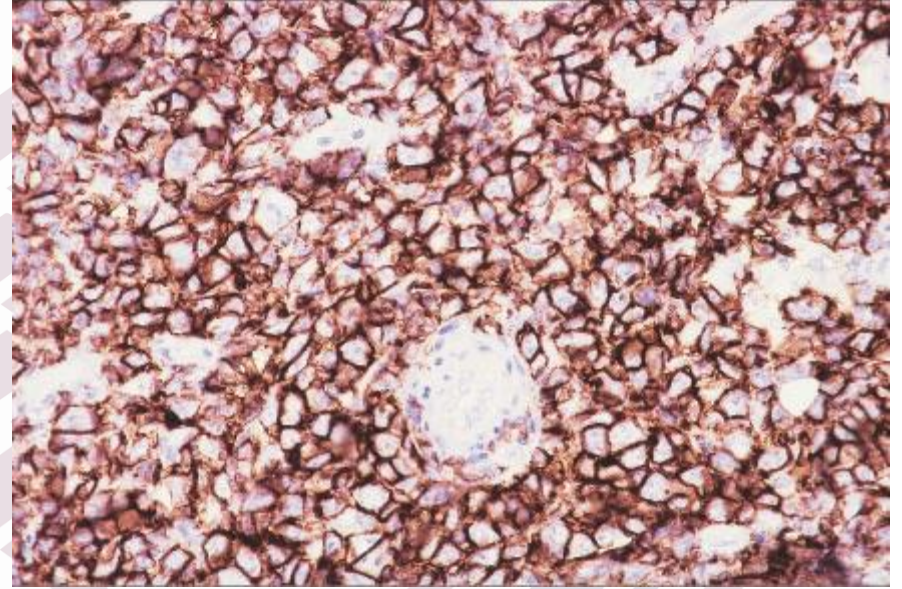
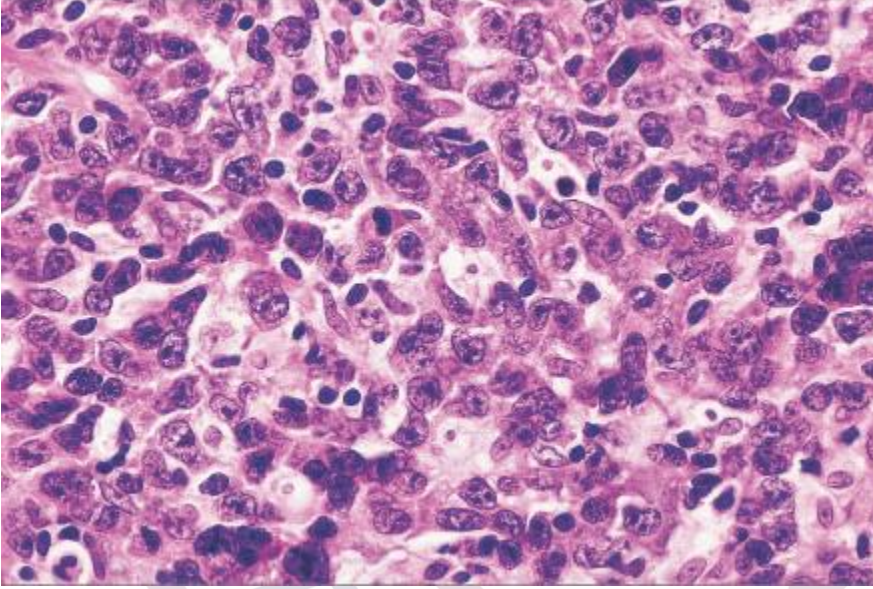




Primer Kütane Follikül Merkez Lenfoması



Primer Kütane Büyük B Hücreli Lenfoma



TÜMÖRAL DERİ HASTALIKLARI

DERMAL TÜMÖRLER

Dermiste bulunan hücreler: Düz kas hücreleri, perisitler, fibroblastlar, nöral doku, endotel.

Bu dokuların tümünden tümörler çıkabilir. Bunların birçoğu diğer oranlarda da görülür. Deriye özel bazı örnekler üzerinde durulacaktır.

Dermatofibrom

Fibroblast ve histiyositlerden kaynaklanan benign bir dermal neoplazidir.

Erişkinler, genç-orta yaşlı kadınlar, **sıklıkla bacaklarda** lokalize.

•Klinik

Bej/kahverengi papül. Asemptomatik veya hafif hassas olabilir. Zaman içinde boyutları büyüyüp/küçülebilir. Genellikle <1 cm. Fizik muayenede lateral kompresyon yapıldığında ortasında **göbeklenme** (çökme, umbilikasyon) görülmesi **tipik** bir bulgudur.

Patogeneizde birçok vakada travma anamnezi olması dikkat çekicidir.

Hipertrofik skar veya keloid'e benzer biçimde travma veya inflamasyona anormal bir yanıt ?

DERMAL TÜMÖRLER

Dermatofibrom

•Morfoloji

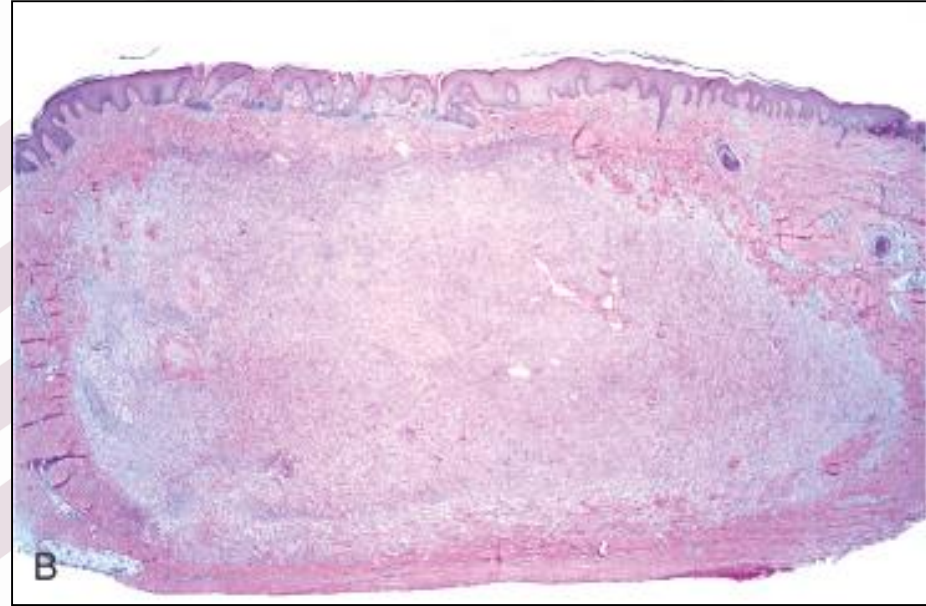
Orta dermiste iyi sınırlı odak halinde iğsi hücreler. Subkutan yağ dokusuna genellikle girmez veya ancak çok sınırlı biçimde yüzeysel kısmı ile temas eder.

Lezyon yüzeyindeki **epidermiste** belirgin hiperplazi (**akantoz**=kalınlaşma) ve **melanin pigmentasyonunda artış** tipiktir.

Bazı vakalarda iğsi hücrelere köpüksü sitoplazmalı histiyositik hücreler eşlik eder. Çok sayıda küçük çaplı damar, bazen dilate vasküler yapılar ve yoğun hemosiderin birikimi görülebilir.

İğsi hücrelerin çoğu F XIIIa eksprese ettiğinden, **dermal dendrositlerden kaynaklandığı** düşünülmektedir.

Dermatofibrom



DERMAL TÜMÖRLER

Dermatofibrosarkoma Protuberans

Derinin iyi diferansiye primer fibrosarkomu olarak nitelenebilir.

•Klinik

Genellikle gövdede ortaya çıkan sert, solid plak/nodül. Plak olarak başlayan lezyonda, zamanla sert, çıkıntılı (protüberan) nodüller ortaya çıkar. İleri dönemde nodüller ülserlenebilir.

•Morfoloji

Hayali bir noktadan çevreye doğru ışınal biçimde dağılıyormuş izlenimi veren (**storiform** patern) **iğsi** şekilli hücrelerden oluşur.

Hücrelerde mitozlar vardır; ancak genellikle az sayıdadır.

Dermatofibromun aksine, yüzeydeki epidermis genellikle incedir.

En önemli özelliği **subkutan yağ dokusuna**, demetler arasında izole yağ hücrelerini bırakarak **“bal peteği” tarzında infiltre olmasıdır**. Bu nedenle tam olarak çıkarılması zordur.

Yavaş büyüyen, **lokal agresif** biçimde ve **nükslerle seyreden** bir tümördür. **Nadiren metastaz** yapar.

DERMAL TÜMÖRLER

Dermatofibrosarkoma Protuberans

•Patogenez:

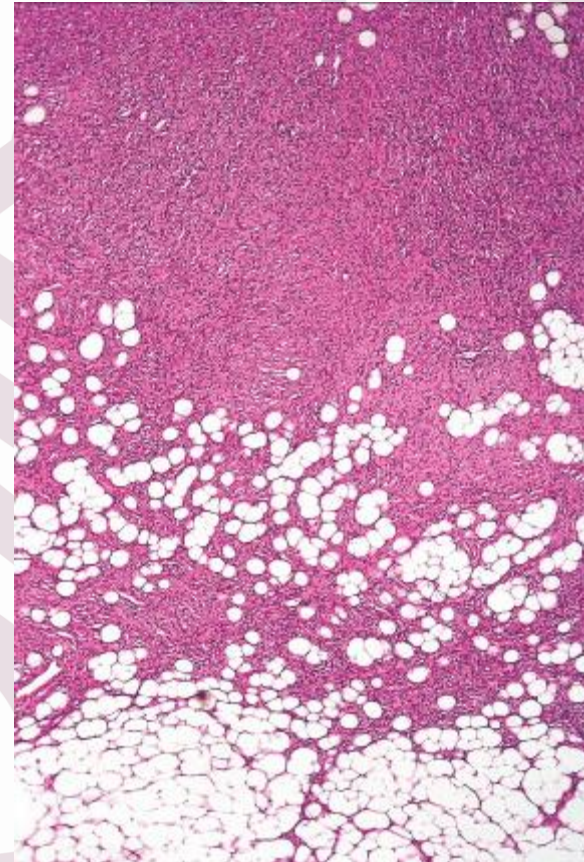
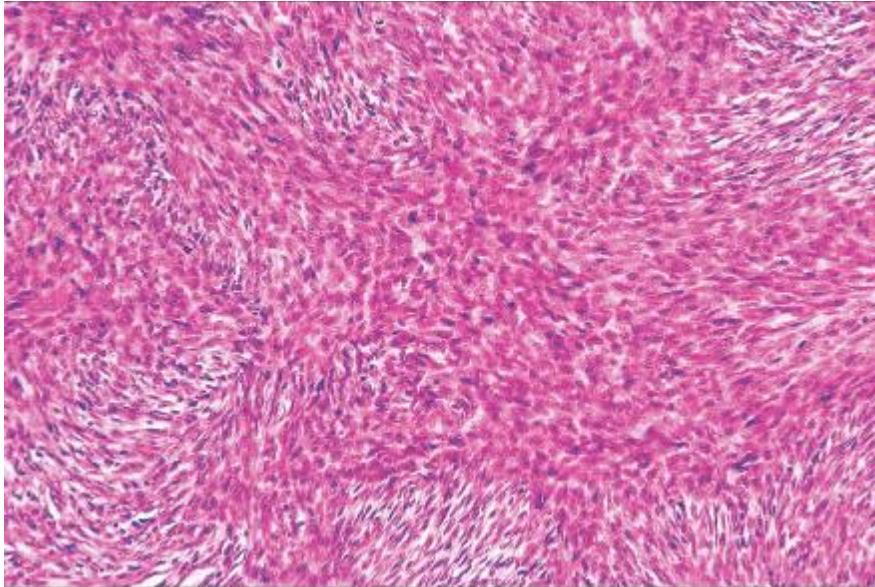
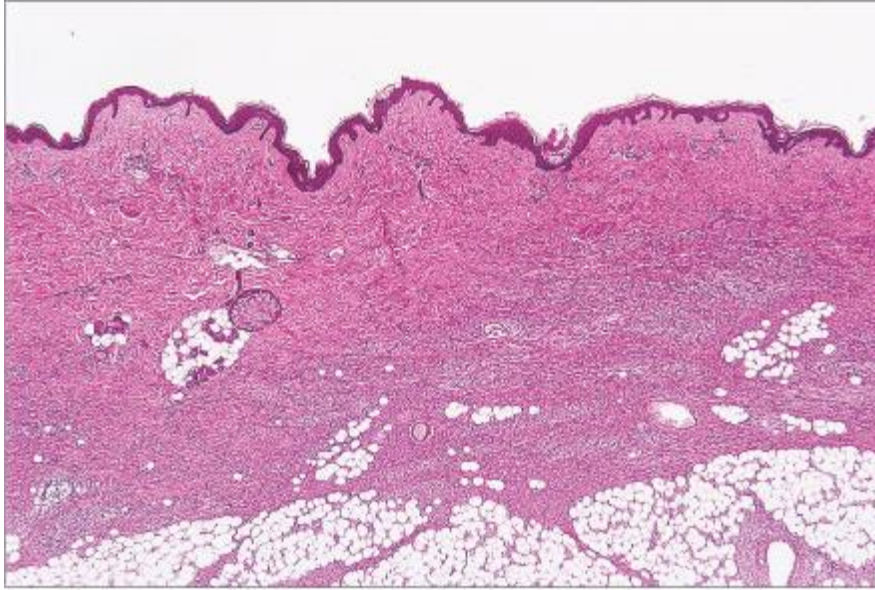
Kollagen 1 α 1 zincirini kodlayan **COL1A1 geni** ile platelet derived growth factor- β (**PDGF β**) **geni** arasında **dengeli translokasyon** \rightarrow COL1A1 promoter sekanslarının PDGF β kodlayan bölgesi ile yan yana gelmesi \rightarrow PDGF β aşırı ekspresyonu \rightarrow otokrin bir döngü ile tümör hücrelerinin proliferasyonu.

Primer tedavi cerrahi. Bu yaklaşım ile kontrol edilemeyen tümörlerde, PDGF β reseptör aktivasyonunu inhibe eden tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesylate kullanılabilir.

Dermatofibrosarkoma Protuberans



Dermatofibrosarkoma Protuberans



DERMAL TÜMÖRLER

Dermal Vasküler Tümörler

Benign vasküler neoplaziler:

Kapiller ve kavernöz hemanjiyomlar.

Kapiller hemanjiyom deride en sık rastlanan hemanjiyom şeklidir.

Çocuklarda doğumsal olarak görülen şekli: Çilek nevüsü (Strawberry nevus veya hemangioma)

Malformasyonlar: Nevus flammeus

Porto şarabı lekesi (port wine stain); Somon lekesi (salmon patch)

Multifokal anjiyoproliferatif lezyonlar

Kaposi sarkomu: HHV-8 ve HIV ile ilişkili

Basiller anjiyomatoz: HIV ile ilişkili, Rochalimae türleri etken

Reaktif vasküler proliferasyonlar: Piyojenik granülom. Travma ve gebelik etken.

Malign vasküler tümörler: Anjiyosarkom.